

66-  
This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

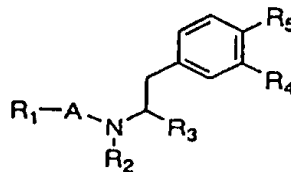
PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07K 5/08, 5/06, A61K 38/06, 38/05	A1	(11) 国際公開番号 WO99/09053  (43) 国際公開日 1999年2月25日(25.02.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03627 (22) 国際出願日 1998年8月14日(14.08.98) (30) 優先権データ 特願平9/255879 1997年8月15日(15.08.97) JP 特願平10/186802 1998年5月28日(28.05.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小竹健一郎(KOTAKE, Ken-ichiro)[JP/JP] 小園敏郎(KOZONO, Toshiro)[JP/JP] 佐藤 勉(SATO, Tsutomu)[JP/JP] 高梨契典(TAKANASHI, Hisanori)[JP/JP] 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)	(74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP)  (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).  添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: PHENETHYLAMINE DERIVATIVES (54)発明の名称 フェネチルアミン誘導体  (57) Abstract Compounds represented by general formula (1) which are phenethylamine derivatives exhibiting a motilin receptor antagonism etc. and being useful as drugs, wherein A represents an amino acid residue, etc.; R <sub>1</sub> represents R <sub>6</sub> -CO-, etc.; R <sub>2</sub> represents hydrogen, etc.; R <sub>3</sub> represents -CO-R <sub>7</sub> , etc.; R <sub>4</sub> represents alkyl, etc.; R <sub>5</sub> represents hydroxy, etc.; R <sub>6</sub> represents alkyl, etc.; and R <sub>7</sub> represents amino, etc.		

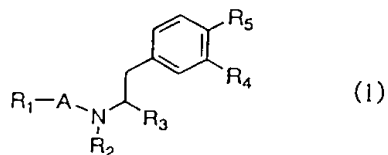


(1)

(57)要約

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用なフェネチルアミン誘導体を提供することである。本発明により、一般式

(1) :



(式中、Aはアミノ酸残基など、R<sub>1</sub>は、R<sub>6</sub>-CO-など、R<sub>2</sub>は水素原子など、R<sub>3</sub>は-CO-R<sub>7</sub>など、R<sub>4</sub>はアルキル基など、R<sub>5</sub>は水酸基など、R<sub>6</sub>はアルキル基など、R<sub>7</sub>はアミノ基などを表す。)で示される化合物が提供される。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TG	トーゴ
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TM	トルクメニスタン
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TR	トルコ
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TT	トリニダード・トバゴ
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	UA	ウクライナ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ		共和国	UG	ウガンダ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	ML	マリ	US	米国
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UZ	ウズベキスタン
CA	カナダ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	VN	ヴェトナム
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	YU	ユーゴスラビア
CG	コンゴ	IL	イスラエル	MX	メキシコ	ZW	ジンバブエ
CH	スイス	IN	インド	NE	ニジェール		
CI	コートジボワール	IS	アイスランド	NL	オランダ		
CN	中国	IT	イタリア	NO	ノルウェー		
CU	キューバ	JP	日本	NZ	ニュー・ジーランド		
CY	キプロス	KE	ケニア	PL	ポーランド		
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク	KR	韓国	RU	ロシア		
EE	エストニア	KZ	カザフスタン	SD	スーダン		
ES	スペイン	LC	セントルシア	SE	スウェーデン		
		LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール		

## 明 細 書

## フェネチルアミン誘導体

技術分野

- 5     本発明は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を示し、医薬として有用な、フェネチルアミン誘導体に関するものである。

背景技術

- 消化管ホルモンの1つであるモチリンは、22個のアミノ酸からなる直鎖のペ  
10     プチドであり、ヒトを含む哺乳動物の消化管運動を調節していることはよく知ら  
れている。外因性に与えたモチリンは、ヒトおよびイヌにおいて空腹期伝播性収  
縮 (Interdigestive Migrating Contractions, IMC) と同様な収縮を引き起こし、胃排出を促進することが報告され  
ている (Itoh et al., Scand. J. Gastroentero  
15     l., 11, 93-110 (1976); Peeters et al., Ga  
stroenterology 102, 97-101 (1992))。そのた  
め、モチリンアゴニストであるエリスロマイシン誘導体が消化管運動機能促進剤  
として開発が進められている (Sato et al., J. Pharmac  
ol. Exp. Therap., 271, 574-579 (1994); Lar  
20     tey et al., J. Med. Chem., 38, 1793-1798  
(1995); Drug of the Future, 19, 910-912  
(1994))。

- 一方、モチリンレセプターアンタゴニストとしてペプチドおよびポリペプチド  
の誘導体が報告されている (Depoortere et al., Eur. J.  
25     Pharmacol., 286, 241-247 (1995); Poitras  
et al., Biochem. Biophys. Res. Commun.,  
205, 449-454 (1994); Takanashi et al., J.  
Pharmacol. Exp. Ther., 273, 624-628 (1995))。これらは、モチリンの消化管運動に対する作用の研究や、本分野における医

薬品の開発研究において薬理学的なツールとして使用されている。

モチリンレセプターは、十二指腸に主に存在することが知られていたが、最近、下部消化管の大腸にも存在することが認められ (William et al., Am. J. Physiol., 262, G50-G55 (1992))、上部消化管運動ばかりでなく、下部消化管運動にもモチリンが関与する可能性が示されている。

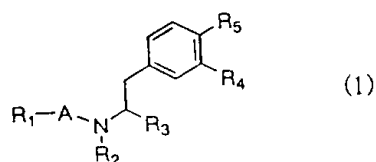
また、下痢症状を示す過敏性腸症候群患者やストレス下の過敏性腸症候群患者が高モチリン血症を示すことが報告されており (Preston et al., Gut, 26, 1059-1064 (1985); Fukudo et al., Tohoku J. Exp. Med., 151, 373-385 (1987))、本病態に血中モチリンの上昇が関与する可能性が示唆されている。その他にも高モチリン血症が報告されている病態として、クローン病、潰瘍性大腸炎、脾炎、糖尿病、肥満、吸収不良症候群、細菌性下痢症、萎縮性胃炎、胃腸切除術後などがある。よって、モチリンレセプターアンタゴニストは、過敏性腸症候群などの血中モチリンが上昇している病態を改善し得る可能性がある。

#### 発明の開示

本発明の目的は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用を有し、医薬として有用な、フェネチルアミン誘導体を提供することである。

本発明者らは、優れたモチリンレセプターアンタゴニスト作用を有する化合物の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)で表されるフェネチルアミン誘導体が、優れたモチリンレセプターアンタゴニストであることを見だし、この知見に基づいて本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式(1)



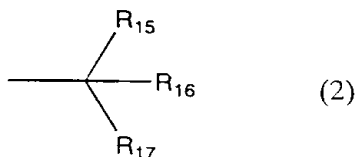
(式中、Aは、アミノ酸残基、または $N\alpha$ -置換アミノ酸残基を表す。ここで、Aは、 $-NR_2-$ とアミドを形成するように結合している。

$R_1$ は、 $R_6-CO-$ 、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表す。

$R_2$ は、水素原子、または置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。

$R_3$ は、 $-CO-R_7$ 、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表す。

$R_4$ は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式(2)



20

を表す。

$R_5$ は、水素原子、または、 $-OR_8$ を表す。

$R_6$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環、置換基を有していてもよい炭素数3～12の飽和もしくは不飽和の複素環、 $-N(R_9)R_{10}$ 、または、 $-OR_{11}$ を表す。

$R_7$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、 $-N(R_{12})R_{13}$ 、 $-OR_{14}$ を表す。

$R_8$ は、水素原子、または炭素数1～4の直鎖状のアルキル基を表す。

- 5  $R_9$ および $R_{10}$ は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、または、置換基
- 10 を有していてもよい炭素数6～12の芳香環を表す。

- $R_{11}$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～6の
- 15 シクロアルキル基、または、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環を表す。

$R_{12}$ および $R_{13}$ は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または炭素数3～7のシクロアルキル基を表す。

- $R_{14}$ は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または炭素数3～7のシクロアルキル基を表す。
- 20

$R_{15}$ は水素原子またはメチル基を表す。

$R_{16}$ および $R_{17}$ は、一緒になって、炭素数3～7のシクロアルキル基もしくはシクロアルケニル基を表す。)

- で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩を提供するも
- 25 のである。

また、本発明は、一般式(1)で示される化合物を有効成分として含有する医薬を提供する。さらに、本発明は、上記化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニストを提供する。また、上記化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤も提供する。さらに、上記化合物を有効成分として含有する高モチリン

血症治療剤も提供する。

一般式(1)で示される化合物の定義において、Aにおけるアミノ酸残基は、通常知られるアミノ酸残基であれば何でもよく、例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ -、 $\gamma$ -アミノ酸残基などが挙げられ、具体的には、例えば、グリシン(Gly)、アラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、トリプトファン(Trp)、ヒスチジン(His)、アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、リジン(Lys)、セリン(Ser)、トレオニン(Thr)、メチオニン(Met)、プロリン(Pro)、 $\beta$ -アラニン( $\beta$ -Ala)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、シトルリン(Cit)、オルニチン(Orn)、フェニルグリシン(Phg)、ノルバリン(Nva)、アミノイソブチル酸(Aib)、ホモフェニルアラニン(Hph)、2-チエニルアラニン(Thi)、 $\gamma$ -アミノブチル酸( $\gamma$ -Abu)、シクロヘキシルグリシン(Chg)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、tert-ロイシン(Tle)、アミノアジピン酸(Aad)、ジアミノブチル酸(Dab)、ホモセリン(Hse)、アミノブチル酸(Abu)、2-アミノ安息香酸(2-Abz)、チオプロリン(Thz)、1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(Tic)、1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリン-1-カルボン酸(Tiq)、1-アミノシクロプロパンカルボン酸(Apc)、1-アミノシクロブタンカルボン酸、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸(Ahc)、などが挙げられ、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、トリプトファン(Trp)、フェニルグリシン(Phg)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、ホモフェニルアラニン(Hph)、シクロヘキシルグリシン(Chg)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、tert-ロイシン(Tle)、2-チエニルアラニン(Thi)、が好ましく、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、フェニルグリシン(Phg)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、がさらに好ましい。これらアミノ酸残基およびN $\alpha$ -アミノ酸残基は、L体、



D体、DL体のいずれでもよいが、L体が好ましい。

- AにおけるN $\alpha$ -置換アミノ酸残基とは、上記の $\alpha$ -アミノ酸残基の $\alpha$ 位のアミノ基の水素原子が置換されているものをいう。N $\alpha$ -置換アミノ酸残基における置換基としては、ベンゼン環などで置換されていてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基などが挙げられ、メチル基が好ましい。

AにおけるN $\alpha$ -置換アミノ酸残基の $\alpha$ -アミノ酸残基としては、上記のアミノ酸が挙げられ、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、Phg、Chg、Cha、Tle、Thi、が好ましく、Val、Leu、Ile、Phe、Phg、Cha、がさらに好ましい。

- 10 AにおけるN $\alpha$ -置換アミノ酸残基としては、N-メチルバリン(N-Me-Val)、N-メチルロイシン(N-Me-Leu)、N-メチルイソロイシン(N-Me-Ile)、N-メチルフェニルアラニン(N-Me-Phe)、N-メチルチロシン(N-Me-Tyr)、N-メチルトリプトファン(N-Me-Trp)、N-メチルフェニルグリシン(N-Me-Phg)、N-メチルシクロヘキシルグリシン(N-Me-Chg)、N-メチルシクロヘキシルアラニン(N-Me-Cha)、N-メチルtert-ロイシン(N-Me-Tle)、  
15 N-メチル-2-チエニルアラニン(N-Me-Thi)などが挙げられ、N-Me-Val、N-Me-Leu、N-Me-Ile、N-Me-Phe、N-Me-Phg、N-Me-Cha、が好ましく、N-Me-Val、N-Me-Phg、  
20 Phg、がさらに好ましい。

R<sub>1</sub>における、R<sub>6</sub>-CO-のR<sub>6</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、炭素数2～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基がさらに好ましく、エチル基が特に好ましい。

- 25 R<sub>1</sub>における、R<sub>6</sub>-CO-のR<sub>6</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数4～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

R<sub>1</sub>における、R<sub>6</sub>-CO-のR<sub>6</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、炭素数

4～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、トリメチルア  
5    ンモニウム基、水酸基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、アミノカルボニ  
ルアミノ基、ピリジルチオ基、メチルチオ基、フェニル基、3-インドリル基、  
4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、2-フリル基、3-イミダゾリル  
10    基、シクロヘキシル基、などが挙げられ、アミノ基、メチルアミノ基、フェニル  
基、3-インドリル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、2-フリル  
基、シクロヘキシル基が好ましく、アミノ基、フェニル基がさらに好ましい。  
また、上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1もしくはそれ以上の  
同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

15     $R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、置換基を有していてもよい炭素数  
1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、1もしくはそれ以上の同  
一もしくは異なった上記置換基を有している炭素数2～3の直鎖もしくは分枝鎖  
状のアルキル基が好ましく、なかでも1-アミノ-2-フェニルエチル基、1-  
メチルアミノ-2-フェニルエチル基、1-アミノ-2-(3-インドリル)エ  
20    チル基、1-アミノ-2-(4-ヒドロキシ)フェニルエチル基、1-アミノ-  
2-(2-チエニル)エチル基、1-アミノ-2-(2-フリル)エチル基、1-  
アミノ-2-シクロヘキシルエチル基、2-フェニルプロピル基が好ましく、  
1-アミノ-2-フェニルエチル基が特に好ましい。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、置換基を有していてもよい炭素数  
25    2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、上記置換基を有してい  
る炭素数4～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、置換基を有していてもよい炭素数  
2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、上記置換基を有してい  
る炭素数4～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基の複素環としては、例えば、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を1又は2個含む脂肪族または芳香族の5または6員環が挙げられ、具体的には、ピリジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、などが挙げられる。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基としては、ベンゼン環と縮合している炭素数3～7のシクロアルキル基が好ましく、なかでも1-ベンゾシクロブチル基が好ましい。

10  $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環の芳香環としては、ベンゼン環、ナフタレン環が挙げられる。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環の置換基としては、水酸基、メトキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、などが挙げられる。また、上記芳香環は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数3～12の飽和もしくは不飽和の複素環の複素環としては、例えば、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を1又は2個含む脂肪族または芳香族の5～10員の単環または縮合環が挙げられ、具体的には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロイソキノリン、ピリジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、キノリン、インドール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラン、などが挙げられる。

25  $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数3～12の飽和もしくは不飽和の複素環の置換基としては、水酸基、メトキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、などが挙げられる。また、上記複素環は、1もしくはそれ以上の同

一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、置換基を有していてもよい炭素数3～12の飽和もしくは不飽和の複素環としては、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記置換基を有していてもよい上記複素環が挙げられる。

- 5  $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、炭素数1～2の直鎖状のアルキル基がさらに好ましく、メチル基が特に好ましい。
- 10  $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数3～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。  
 $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$
- 15 における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、炭素数3～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。  
 $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$
- 20 における、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、例えば、アミノ基、水酸基、カルボキシ基、アミノカルボニル基、アミノカルボニルアミノ基、ピリジルチオ基、メチルチオ基、フェニル基、3-インドリル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル
- 25 基、2-フリル基、3-イミダゾリル基、シクロヘキシル基、などが挙げられ、アミノ基、フェニル基、3-インドリル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、2-フリル基、シクロヘキシル基が好ましく、フェニル基がさらに好ましい。また、上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、上記置換基を有しているメチル基が好ましく、なかでもベンジル基、3-インドリルメチル基、p-ヒドロキシベンジル基、2-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、シクロヘキシルメチル基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数3~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、置換基を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数3~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基の複素環としては、例えば、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を1又は2個含む脂肪族または芳香族の5または6員環が挙げられ、具体的には、ピリジン、ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、などが挙げられる。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基のシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基をいう。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基としては、ベンゼン環もしくは上記複素環と縮合していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基が挙げられる。

$R_1$ における、 $R_8-CO-$ の $R_8$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$

における、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環の芳香環としては、ベンゼン環、ナフタレン環が挙げられる。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$ における、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環の置換基としては、  
 5 水酸基、メトキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、などが挙げられる。また、上記芳香環は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-N(R_9)R_{10}$ の $R_9$ および $R_{10}$   
 10 は以上のような定義を有するが、 $-N(R_9)R_{10}$ としては、ベンジルアミノ基、ベンジルメチルアミノ基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、  
 15 炭素数1～2の直鎖状のアルキル基がさらに好ましく、メチル基が特に好ましい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数3～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。  
 20 しい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、炭素数3～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

25  $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、例えば、アミノ基、水酸基、カルボキシル基、アミノカルボニ

ル基、アミノカルボニルアミノ基、ピリジルチオ基、メチルチオ基、フェニル基、  
3-インドリル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、2-フリル基、  
3-イミダゾリル基、シクロヘキシル基、などが挙げられ、アミノ基、フェニル  
5 基、3-インドリル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、2-フリ  
ル基、シクロヘキシル基が好ましく、フェニル基がさらに好ましい。また、上記  
アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは  
異なった上記の置換基を有していてもよい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有  
していてもよい炭素数1~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、上  
10 記置換基を有しているメチル基が好ましく、なかでもベンジル基、3-インドリ  
ルメチル基、p-ヒドロキシベンジル基、2-チエニルメチル基、2-フリルメ  
チル基、シクロヘキシルメチル基が好ましく、ベンジル基が特に好ましい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基  
を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基として  
15 は、炭素数3~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基  
を有していてもよい炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基として  
は、炭素数3~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、ベンゼ  
20 ン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基の複  
素環としては、例えば、O、NまたはSから選択されるヘテロ原子を1又は2個  
含む脂肪族または芳香族の5または6員環が挙げられ、具体的には、ピリジン、  
ピラジン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、などが挙げられる。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、ベンゼ  
25 ン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基のシ  
クロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、  
シクロヘキシル基をいう。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、ベンゼ  
ン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3~6のシクロアルキル基とし

ては、ベンゼン環もしくは上記複素環と縮合していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基が挙げられる。

- $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環の芳香環としては、ベンゼン環、ナ  
5 フタレン環が挙げられる。

- $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環の置換基としては、水酸基、メトキシ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、tert-ブチルオキシ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、などが挙げられる。また、上記芳香環は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。  
10

- $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ における、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環としては、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記置換基を有していてもよいベンゼン環、ナフタレン環が  
15 挙げられる。

$R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ における、 $-OR_{11}$ の $R_{11}$ は以上のような定義を有するが、 $-OR_8$ としては、ベンジルオキシ基が好ましい。

- $R_1$ における、 $R_6-CO-$ の $R_6$ は以上のような定義を有するが、 $R_8$ としては、1-アミノ-2-フェニルエチル基、1-メチルアミノ-2-フェニルエチル基、  
20 1-アミノ-2-(3-インドリル)エチル基、1-アミノ-2-(4-ヒドロキシ)フェニルエチル基、1-アミノ-2-(2-チエニル)エチル基、1-アミノ-2-(2-フリル)エチル基、1-アミノ-2-シクロヘキシルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-ベンゾシクロブチル基、ベンジルアミノ基、ベンジルオキシ基が好ましく、1-アミノ-2-フェニルエチル基が特に好ましい。  
25  $R_1$ における、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基としては、炭素数3～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、プロピル基が特に好ましい。

$R_1$ における、置換基を有していてもよい炭素数3～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基のアルケニル基としては、炭素数4～8の直鎖もしくは分枝鎖



状のアルケニル基が好ましく、炭素数5～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基がさらに好ましい。

R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数3～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基のアルキニル基としては、炭素数3～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましく、炭素数5～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基がさらに好ましい。

R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、水酸基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、アミノカルボニルアミノ基、ピリジルチオ基、メチルチオ基、フェニル基、3-インドリル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、2-フリル基、3-イミダゾリル基、シクロヘキシル基、などが挙げられ、アミノ基、フェニル基、3-インドリル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-チエニル基、2-フリル基、シクロヘキシル基が好ましく、アミノ基、フェニル基がさらに好ましい。また、上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記置換基を有している炭素数3～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、なかでも2-アミノ-3-フェニルプロピル基、2-アミノ-3-(3-インドリル)プロピル基、2-アミノ-3-(4-ヒドロキシ)フェニルプロピル基、2-アミノ-3-(2-チエニル)プロピル基、2-アミノ-3-(2-フリル)プロピル基、2-アミノ-3-シクロヘキシルプロピル基、3-フェニルブチル基が好ましく、2-アミノ-3-フェニルプロピル基が特に好ましい。

R<sub>1</sub>における、置換基を有していてもよい炭素数3～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、上記置換基を有している炭素数4～8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

$R_1$ における、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、上記置換基を有している炭素数3～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましい。

- $R_1$ は、以上のような定義を有するが、 $R_1$ としては、フェニルアラニノイル基、  
5 N-Me フェニルアラニノイル基、 $\beta$ -(3-インドリル) アラニノイル基、チロシノイル基、 $\beta$ -(2-チエニル) アラニノイル基、 $\beta$ -(2-フリル) アラニノイル基、 $\beta$ -シクロヘキシルアラニノイル基、3-フェニルブチリル基、1-ベンゾシクロブチルカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基、が好ましく、フェニルアラニノイル基が特に好ましい。
- 10

$R_2$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基のアルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基を示し、メチル基、エチル基が好ましく、メチル基がさらに好ましい。

- $R_2$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖  
15 状のアルキル基の置換基としては、フェニル基、水酸基、アミノ基、カルボキシル基、などが挙げられる。また、上記アルキル基は、1もしくはそれ以上の同一もしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

$R_2$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基が好ましい。

- 20  $R_2$ は、以上のような定義を有するが、 $R_2$ としては、水素原子、メチル基が好ましい。

$R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましい。

- 25  $R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、の置換基としては、例えば、ハロゲン、アミノ基、水酸基、アルコキシ基、などが挙げられ、ハロゲンが好ましい。

$R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、置換基を有していてもよい炭素数

1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、1もしくはそれ以上の同一の上記置換基を有している炭素数1～3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、フルオロメチル基、クロロメチル基がさらに好ましい。

5  $R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、炭素数3～5のシクロアルキル基が好ましい。

$R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、 $-N(R_{12})R_{13}$ の $R_{12}$ および $R_{13}$ における、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、炭素数1～2の直鎖状のアルキル基が好ましく、メチル基がさらに好ましい。

10  $R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、 $-N(R_{12})R_{13}$ の $R_{12}$ および $R_{13}$ における、炭素数3～7のシクロアルキル基としては、炭素数3～5のシクロアルキル基が好ましい。

$R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、 $-N(R_{12})R_{13}$ の $R_{12}$ および $R_{13}$ における、 $R_{12}$ および $R_{13}$ としては、同一もしくは異なって、水素原子もしくはメチル基が好ましい。

15  $R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、 $-N(R_{12})R_{13}$ の $R_{12}$ および $R_{13}$ は以上のような定義を有するが、 $-N(R_9)R_{10}$ としては、アミノ基、メチルアミノ基が好ましい。

20  $R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、 $-OR_{14}$ の $R_{14}$ における、炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、炭素数1～2の直鎖状のアルキル基が好ましく、メチル基がさらに好ましい。

$R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、 $-OR_{14}$ の $R_{14}$ における、炭素数3～7のシクロアルキル基とは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基をいうが、シクロプロピル基が好ましい。

25  $R_3$ における、 $-CO-R_7$ の $R_7$ における、 $-OR_{14}$ の $R_{14}$ は以上のような定義を有するが、 $-OR_{14}$ としては、水酸基、メトキシ基が好ましい。

$R_3$ における、 $-CO-R_7$ は以上のような定義を有するが、 $-CO-R_7$ としては、アミド基、N-メチルアミド基、が好ましい。

$R_3$ における、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖

状のアルキル基としては、炭素数 1～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。

- 5  $R_3$ における、置換基を有していてもよい炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数 2～3 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましい。

$R_3$ における、置換基を有していてもよい炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数 2～3 の直鎖状のアルキニル基が好ましい。

- 10  $R_3$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、の置換基としては、アミノ基、アルキルアミノ基、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基、ハロゲン、などが挙げられ、アミノ基が特に好ましい。また、上記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基は、1 もしくはそれ以上の同一のもしくは異なった上記の置換基を有していてもよい。

- 15  $R_3$ における、置換基を有していてもよい炭素数 1～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、メチル基、アミノメチル基が好ましい。

$R_3$ は、以上のような定義を有するが、 $R_3$ としては、アミド基、N-メチルアミド基、メチル基、アミノメチル基、が好ましく、アミド基、メチル基、が特に好ましい。

- 20  $R_4$ における、炭素数 1～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基としては、炭素数 2～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基が好ましく、炭素数 3～5 の分枝鎖状のアルキル基がさらに好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

- 25  $R_4$ における、炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基としては、炭素数 3～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基が好ましく、炭素数 3～5 の分枝鎖状のアルケニル基がさらに好ましい。

$R_4$ における、炭素数 2～6 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基としては、炭素数 3～5 の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基が好ましく、炭素数 3～5 の分枝鎖状のアルキニル基がさらに好ましい。

$R_4$ における、一般式 (2) における  $R_{15}$ としては、メチル基が好ましい。

R<sub>4</sub>における、一般式(2)におけるR<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>が一緒になって形成する炭素数3～7のシクロアルキル基としては、炭素数3～5のシクロアルキル基が好ましい。

R<sub>4</sub>における、一般式(2)におけるR<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>が一緒になって形成する炭素数3～7のシクロアルケニル基としては、炭素数4～6のシクロアルケニル基が好ましい。

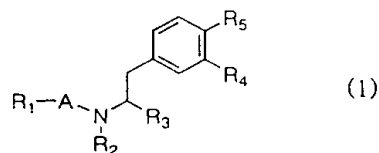
R<sub>4</sub>としては、イソプロピル基、tert-ブチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチル-2-プロペニル基が好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

R<sub>5</sub>における、-OR<sub>12</sub>のR<sub>12</sub>における、炭素数1～4の直鎖状のアルキル基としては、メチル基、エチル基が好ましく、メチル基がさらに好ましい。

R<sub>5</sub>としては、水酸基、メトキシ基が好ましく、水酸基が特に好ましい。

一般式(1)

15



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、前記と同じ意味を表す。)で示される化合物としては、Phe-Hyp-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Thz-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Pro-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Phg-Phe(3-tBu-4-メトキシ)-NH<sub>2</sub>、Phe-N-Me-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Cha-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Chg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Tle-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Leu-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Tyr-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Hph-Tyr(3-t

Bu) -NH<sub>2</sub>, Phe-Thi-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-Ile-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-Thr-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-Trp-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Tyr-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Trp-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Cha-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Hph-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-( $\alpha$ -メチルヒドロシンナミル) -Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-( $\alpha$ -メチルヒドロシンナミル) -N-Me-D-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-Phe-Tyr (3-tBu) -NHMe, Phe-Phe-Tyr (3-tBu) -OH, N-(3-フェニルブチリル) -Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-(ベンジルアミノカルボニル) -N-Me-D-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-(ベンジルオキシカルボニル) -Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-(ベンジルオキシカルボニル) -N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-(S)-3-フェニルブチリル-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-(R)-3-フェニルブチリル-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, L- $\alpha$ -(3-メチル-2-ブテニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>,  $\alpha$ -(4-ペンチニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル) -Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル) -Val-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] -3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニノイルアミノ)ブタナミド, Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル] -3-メチル-2-[N-メチル-N-(N-Me-フェニルアラニノイル)アミノ]ブタナミドが好ましく、Phe-Phe-Tyr (3-tBu) -NH<sub>2</sub>, Phe-N-Me-D-Phe-Tyr (3-tBu) -N

$H_2$ 、Phe-Phe-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Cha-Tyr  
 (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-  
 Leu-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Tyr-Tyr (3-t  
 Bu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Hph-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-I l  
 5 e-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Trp-Phg-Tyr (3-tBu)-  
 NH<sub>2</sub>、Cha-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-N-Me-V  
 al-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Val-N-Me-Tyr (3  
 -tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Phg-Tyr (3-tBu)-NHMe、N-  
 (ベンジルアミノカルボニル)-N-Me-D-Phe-Tyr (3-tBu)  
 10 -NH<sub>2</sub>、N-(S)-3-フェニルブチリル-Phg-Tyr (3-tBu)  
 -NH<sub>2</sub>、N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-Phg-Tyr (3-  
 tBu)-NH<sub>2</sub>、N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-Val-Ty  
 r (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシ  
 フェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニ  
 15 ルアラニノイルアミノ)ブタナミド、Phe-N-Me-Val-N-Me-T  
 yr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>、N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシ  
 フェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-[N-メチル-N-  
 (N-Me-フェニルアラニノイル)アミノ]ブタナミドがさらに好ましい。

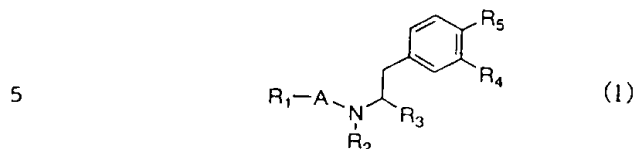
塩を形成する酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など  
 20 の無機酸、および酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、  
 メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。

また、本発明の化合物には光学異性体が存在するが、それぞれの光学異性体、  
 およびそれらの混合物は全て本発明に含まれる。

本発明の化合物は、水和物として得ることもできる。

発明を実施するための最良の形態

## 一般式(1)



(式中、A、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は、それぞれ、前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、ジペプチドまたはトリペプチドを含むアミノ酸誘導体であり、その製造は、固相法、液相法のいずれでも行うことができる。固相法で製造を行うには、自動有機合成装置を使用することができるが、マニュアル操作で行うこともできる。

本発明の化合物を構成するアミノ酸は、ほとんどが市販されており容易に購入可能であるが、市販されていない場合には、一般的によく知られた方法、例えば、  
 15 Strecker法、Bucherer法、アセトアミドマロン酸エステル法、またはアミノ基保護グリシンエステルをアルキル化する方法などにより製造することができる。

p-ヒドロキシ-m-置換フェニルアラニンエステルは、例えば、市販の、あるいはチロシンをエステル化することにより得られるチロシンエステル(Tyr-OR<sub>14</sub>(式中、R<sub>14</sub>は前記と同じ意味を表す。))から、通常の有機化学的方法、例えばプロトン酸やルイス酸などの酸触媒の存在下でのフリーデルクラフツ反応により、m位に置換基R<sub>4</sub>(ここで、R<sub>4</sub>は、前記定義のうち、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基の場合を表す。以下、この段落において同じ。  
 25 )を導入し製造することができる。なお、置換基R<sub>4</sub>の導入は、この段階に限られるものではなく、製造上の可能ないかなる段階においても行うことができる。

p-ヒドロキシ-m-置換フェニルアラニンエステルのα-アミノ基を、例えばベンジルオキシカルボニル保護した後、O-アルキル化を行うことにより、-OR<sub>8</sub>のR<sub>8</sub>がアルキル基のものを得ることができる。R<sub>8</sub>が水素原子およびアルコキシ基のものに関しては、続いてNα-アルキル化を行い、R<sub>2</sub>がアルキル基



のものを得ることができる。R<sub>5</sub>の水酸基を、例えばベンジル基など、後の段階で除去しやすいもので保護した後、N-アルキル化を行い、脱保護を行うことにより、R<sub>2</sub>がアルキル基でR<sub>5</sub>が水酸基のものを得ることができる。

R<sub>3</sub>に関しては、アミノ基等が適切に保護された置換フェニルアラニンエステル  
5   ルのエステルを利用して、種々の変換を行うことにより所望の構造のものを得ることができる。

例えば、R<sub>3</sub>がアミドの場合は、 $\alpha$ -アミノ基保護置換フェニルアラニンエステルを、直接アミンHN(R<sub>12</sub>)R<sub>13</sub>と反応させることにより、または、カルボン酸に変換した後に常法に従ってアミンHN(R<sub>12</sub>)R<sub>13</sub>と縮合させることにより、 $\alpha$ -アミノ基保護置換フェニルアラニンアミドへ変換することができる。  
10

例えば、R<sub>3</sub>が置換アルキル基の場合は、 $\alpha$ -アミノ基保護置換フェニルアラニンエステルのエステルを還元して得られるアルデヒドもしくはアルコールから、ハロゲン置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アミノアルキル基、メチル基等へ変換することができる。

15    N $\alpha$ -置換アミノ酸は、ほとんどが市販されており容易に購入可能であるが、市販されていない場合には、一般的によく知られた方法、例えば $\alpha$ -プロモカルボン酸ユニットと一級アミンを反応させる方法(J. Med. Chem., 37, 2678 (1994))、またはアミノ基保護アミノ酸もしくはそのエステルを塩基およびアルキル化剤で処理することによりN-アルキル化する方法、などにより製造することができる。  
20

アミノ酸のN $\alpha$ -アミノ基、 $\beta$ -Ala、 $\gamma$ -Abuのアミノ基保護は、フルオレニルメチルオキシカルボニル(Fmoc)基、tert-ブトキシカルボニル(Boc)基、ベンジルオキシカルボニル(Z)基、などで行うことが効率的である。固相合成において好ましいアミノ基の保護基としては、例えば、Fmoc基が挙げられる。側鎖官能基の保護は、例えばAsp、Glu、Aad残基のカルボキシル基の保護の場合はtert-ブチルエステル(OtBu)として、Ser、Thr、Tyr残基の水酸基の保護の場合はtert-ブチル(tBu)基で、Hse残基の水酸基の保護の場合はトリフェニルメチル(Trt)基で、His残基のイミダゾリル基、Dab、Orn、Lys残基の側鎖アミノ基やト  
25

リプトファン残基のインドール基の保護の場合はBoc基で行う。なお、アミノ酸残基の保護は上記以外の保護基を使用することも可能である。

- カルボキシル基の活性化法としては、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(BOP)を用いる方法、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(HATU)を用いる方法、ジイソプロピルカルボジイミド(DIC)を用いる方法、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド(WSCI)を用いる方法、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)を用いる方法、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)を用いる方法、それぞれこれらの試薬と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)もしくはN-ヒドロキシスクシンイミド(HONSu)とを組み合わせる方法、イソブチルクロホルメートなどを用いる混合酸無水物法、または、アミノ酸として $\alpha$ -カルボキシル基がペンタフルオロフェニルエステル(OPfp)、アミノ酸として $\alpha$ -カルボキシル基がp-ニトロフェニルエステル(ONp)、アミノ酸として $\alpha$ -カルボキシル基がN-ヒドロキシスクシンイミドエステル(OSu)を用いる方法、それぞれこれらとHOBTとを組み合わせる方法、などがある。なお、必要に応じ、トリエチルアミン(TEA)、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)、N-メチルモルホリン(NMM)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)などの塩基を添加することにより、反応を促進させることができる。

- $R_1$ がN( $R_9$ ) $R_{10}$ -CO-の化合物( $R_9$ および $R_{10}$ は前記と同じ意味を表す。)は、アミノ酸(A)のアミノ基とN, N'-カルボニルジイミダゾール、ホスゲン、トリホスゲン、クロロ炭酸p-ニトロフェニルなどの試薬と混合して攪拌後、HN( $R_9$ ) $R_{10}$ を加える方法、またはジペプチドユニットと $R_9$ ( $R_{10}$ )N=C=O、もしくは $R_9$ ( $R_{10}$ )NC(=O)Clを反応させる方法、などにより製造することができる。

$R_1$ が $R_{11}$ O-CO-の化合物は、置換フェニルアラニンアミドとN-(CO<sub>2</sub> $R_{11}$ )-アミノ酸をカップリングさせる方法、またはアミノ酸(A)のアミノ基をClCO<sub>2</sub> $R_{11}$ と反応させる方法、などによって製造することができる。

R<sub>1</sub>がアルキル基、アルケニル基、アルキニル基の化合物は、必要に応じ置換官能基が保護された相当するアルキルハライドもしくはアルデヒドを用いて、アミノ酸(A)のアミノ基を常法に従いアルキル化し、必要に応じ脱保護することにより得ることができる。

- 5     また、本発明の化合物は、実施例に記載される具体的な製造方法を応用して製造することもできる。

なお、本出願が主張する優先権の基礎となる特許出願である特願平9-255879号、特願平10-186802号の明細書に記載の内容は全て引用により本明細書の中に取り込まれるものとする。

10

#### 実施例

以下、本発明の化合物の製造について実施例に基づき、さらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例において、アミノ酸残基およびN $\alpha$ -アミノ酸残基は、特に示さない限りL体を

- 15     示す。

また、本発明化合物の有用性を説明するために、本発明化合物の代表的化合物のモチリンレセプターアンタゴニスト作用に関する薬理試験結果を試験例に示す。表A-1～A-7および表B-1～B-11に実施例化合物の化学構造式または化学名を示す。

表 A - 1

## 実施例

番号	構造式または化学名
1	Phe-Hyp-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2	Phe-Tic-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3	Phe-Thz-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4	Phe-2-Abz-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5	Phe-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6	Phe-D-Hyp-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7	Phe-Pro-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8	Phe-D-Pro-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
9	Phe-Phg-Phe(3-tBu-4-メトキシ)-NH <sub>2</sub>
10	Phe-Phe-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
11	Phe-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
12	Phe-Phg-Tyr-NH <sub>2</sub>
13	Phe-Ala-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
14	Phe-Leu-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
15	Val-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
16	Leu-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
17	Phe-Gly-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>

表 A - 2

## 実施例

番号 構造式または化学名

1 8 A	Phe-N-Me-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 8 B	Phe-N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 9	N-ベンジル-N-(4-ヒスチジルチオアセチル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 0	Phe-Phg-Tyr(3-tBu)-OH
2 1	Phe-Tyr-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 2	Phe-Hph-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 3	Phe-Thi-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 4	Phe-β-Ala-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 5	Phe-γ-Abu-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 6	Phe-Aib-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 7	Phe-Ile-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 8	Phe-Chg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
2 9	Phe-Cha-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 0	Phe-Tle-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 1	Phe-Asp-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 2	Phe-Glu-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 3	Phe-Aad-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>

表 A - 3

実施例	構造式または化学名
番号	
3 4	Phe-Asn-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 5	Phe-Gln-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 6	Phe-Cit-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 7	Phe-Dab-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 8	Phe-Orn-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
3 9	Phe-Lys-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 0	Phe-Ser-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 1	Phe-Hse-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 2	Phe-Thr-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 3	Phe-Abu-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 4	Phe-Nva-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 5	Phe-Met-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 6	Phe-His-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 7	Phe-Trp-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 8	Phe-Tiq-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
4 9	N-(4-ヒ'リシ'ルチオアセチル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 0	N-(1-ヘ'ンシ'シクロフ'タンカルボ'ニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>

表 A - 4

## 実施例

番号 構造式または化学名

5 1	N-(2-イント'-ルカルボ'ニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 2	Tyr-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 3	Phg-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 4	Thi-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 5	Trp-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 6	His-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 7	N-((±)-3-フェニルフ'チリル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 8	N-(2-ヒ'フェニルカルボ'ニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
5 9	β-Ala-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 0	Aib-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 1	Ile-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 2	Chg-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 3	Cha-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 4	Tle-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 5	Asp-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 6	Aad-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 7	Asn-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>

表 A - 5

## 実施例

番号	構造式または化学名
6 8	Gln-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
6 9	Cit-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 0	Dab-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 1	Lys-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 2	Ser-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 3	Hse-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 4	Thr-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 5	Abu-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 6	Nva-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 7	Met-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 8	Pro-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
7 9	Hyp-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 0	Tic-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 1	Tiq-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 2	2-Abz-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 3	Hph-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 4	N-( $\alpha$ -メチルヒド'ロキシナイル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>



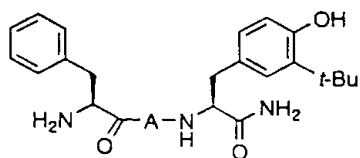
表A-6

実施例	構造式または化学名
番号	
8 5	N-( $\alpha$ -メチルシナモイル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 6	N-(3-キリンカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 7	N-(3-フランアクリロイル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 8	Phe-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
8 9	Phe-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
9 0	N-( $\alpha$ -メチルヒドロキシシナモイル)-N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
9 1	Phe-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
9 2	Phe-Phg-Tyr(3-tBu)-NHMe
9 3	Phe-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMe
9 4	Phe-Ahc-Tyr(3-tBu)-NHMe
9 5	N-7セチル-transHyp(O-ベンジル)-Tyr(3-tBu)-NHMe
9 6	Phe-Cha-Phe(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
9 7	N-(ベンジルアミノカルボニル)-N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
9 8	N-(ベンジルオキシカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NHMe
9 9	N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 0	N-((R)-3-フェニルプロピル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 1	N-((S)-3-フェニルプロピル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 2	N-((R)-3-フェニルプロピル)-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>

表 A - 7

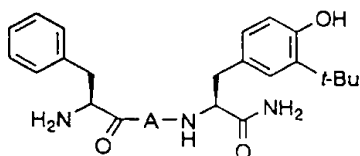
実施例	
番号	構造式または化学名
1 0 3	N-((S)-3-フェニルプロピル)-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 4	L-α-(3-メチル-2-プロピニル)グリシニル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 5	α-(4-ベンチル)グリシニル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 6	α-(2-プロピニル)グリシニル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 7	N-((S)-3-フェニルプロピル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 8	N-((R)-3-フェニルプロピル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 0 9	N-(β-アミノヒドロキシナイル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 0	N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 1	N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-N-Me-Phg-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 2	N-(フェニルプロピル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 3	N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 4	N-Me-N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 5	N-(3-フェニルプロピル)-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 6	N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-Val-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 1 7	2-[(2-アミノ-3-フェニルプロピル)アミノ]-N-[2-アミノ-1-[(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-3-メチルプロピナミド
1 1 8	N-[2-(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニルアミノ)プロピナミド
1 1 9	Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH <sub>2</sub>
1 2 0	N-[2-(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(N-メチル-N-Me-フェニルアラニルアミノ)プロピナミド
1 2 1	N-[2-(3-tert プロピル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-N-Me-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニルアミノ)プロピナミド

表 B - 1



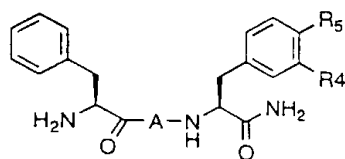
実施例 番号	A	実施例 番号	A	実施例 番号	A
1		8		18B	
2		10		21	
3		11		22	
4		13		23	
5		14		24	
6		17		25	
7		18A		26	

表 B - 2



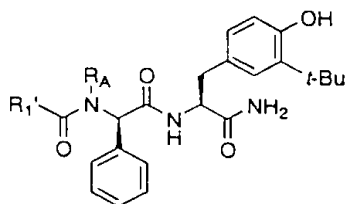
実施例 番号	A	実施例 番号	A	実施例 番号	A
27		34		41	
28		35		42	
29		36		43	
30		37		44	
31		38		45	
32		39		46	
33		40		47	

表 B - 3



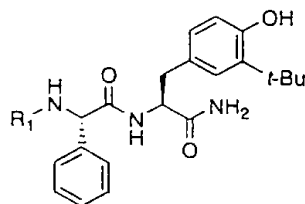
実施例 番号	A	R <sub>5</sub>	R <sub>4</sub>
9		OCH <sub>3</sub>	<i>t</i> -Bu
12		OH	H
48		OH	<i>t</i> -Bu
88		OH	<i>t</i> -Bu
89		OH	<i>t</i> -Bu
96		H	<i>t</i> -Bu

表 B - 4



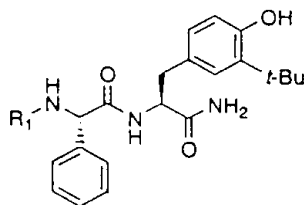
実施例 番号	R <sub>1</sub> '	R <sub>A</sub>
90		CH <sub>3</sub>
97		CH <sub>3</sub>
102		H
103		H

表 B - 5



実施例 番号	R <sub>1</sub>	実施例 番号	R <sub>1</sub>	実施例 番号	R <sub>1</sub>
15		54		61	
16		55		62	
49		56		63	
50		57		64	
51		58		65	
52		59		66	
53		60		67	

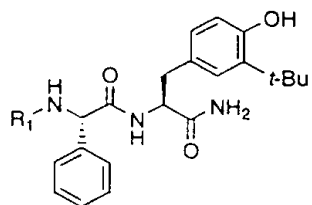
表 B - 6



実施例 番号	R <sub>1</sub>	実施例 番号	R <sub>1</sub>	実施例 番号	R <sub>1</sub>
68		75		82	
69		76		83	
70		77		84	
71		78		85	
72		79		86	
73		80		87	
74		81			

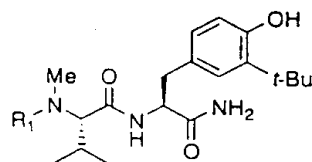


表 B - 7



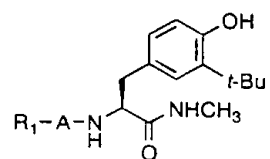
実施例 番号	R <sub>1</sub>
100	
101	
110	

表 B - 8



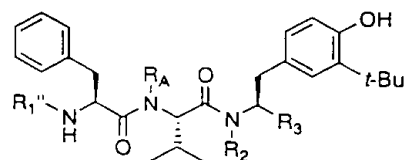
実施例 番号	R <sub>1</sub>	実施例 番号	R <sub>1</sub>
99		109	
104		112	
105		113	
106		114	
107			
108			

表B-9



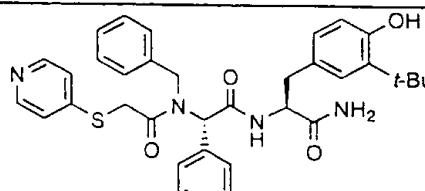
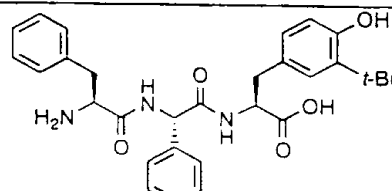
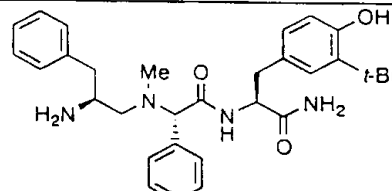
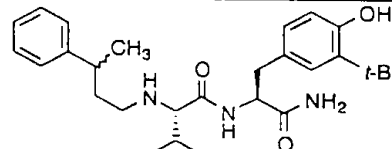
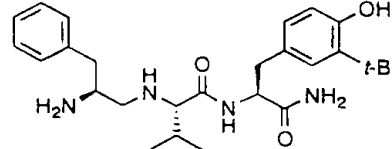
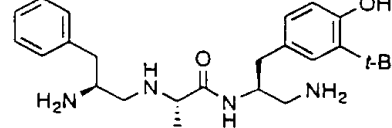
实施例 番号	R <sub>1</sub> -A-
92	
93	
94	
95	
98	

表B-10



实施例 番号	R <sub>1</sub> ''	R <sub>A</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
91	H	H	CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
118	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
119	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	-CONH <sub>2</sub>
120	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
121	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>

表B-11

実施例番号	構造式
19	
20	
111	
115	
116	
117	

なお、以下の実施例におけるHPLCによる保持時間(RT:min.)の測定は、以下のa法～e法のいずれかの方法を用いた。

a法：HPLCは日立L-6300、カラムはWaters  $\mu$ BONDAS  
5 0mm)を使用した。溶出液は、A液：0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)  
蒸留水、B液：0.1%TFA アセトニトリル(MeCN)でリニアグラジ  
エント、B液：0～70%、35分間、流速1ml/minで行い、280nm  
(UV)で検出した。

b法：a法に従い、リニアグラジエントB液：0～60%、30分間、流速  
10 ml/minで行った。

c法：a法に従い、リニアグラジエントB液：20～60%、40分間、流速  
1ml/minで行った。

d法：a法に従い、カラムはWaters  $\mu$ BONDASPHERE 5 $\mu$   
C18 100Å(100オングストローム、3.9×150mm)を使用し  
15 た。

e法：a法に従い、HPLCに島津LC-10ADを使用した。

また、必要に応じ、粗生成物の精製を以下のHPLCを用いて行った。HPLC  
：Waters 600EまたはGilson 306、カラム：YMC-Pack ODS(120オングストローム、250×20mm I.D.)。

20 溶出液はA液：0.1%TFA 蒸留水、B液：0.1%TFA MeCNでリ  
ニアグラジエント。流速10ml/minで行い、280nm(UV)で検出し  
た。

質量スペクトル(MS)は、EI-MSは島津GCMS-QP1000または  
GCMS-QP5050Aを用いて、FAB-MSはJASCO 70-250  
25 SEQを用いて、それぞれ測定した。

NMRは、以下のf法またはg法により測定した。

f法：Burcher DX-500(500MHz)を用いて測定。

g法：JEOL JNM-EX-270(270MHz)を用いて測定。

固相として使用する樹脂は、市販品、例えば、NovaBiochem社製の

- Rink Amide Resin、Bachem社製のFmoc-2,4-dimethoxy-4'-(carboxymethyloxy)-benzhydramine linked to Aminomethyl Resin、または渡辺化学社製のWang Resinを使用することが便宜であり、
- 5 以下の実施例において適宜使用した。

固相合成におけるカップリングの方法としては、以下の第1法～第5法が便宜であり、以下の実施例において適宜使用した。

- 第1法：樹脂に対して1.5～2当量の酸成分（例えばアミノ酸、N $\alpha$ -置換アミノ酸、カルボン酸）、3当量のBOP、3当量のHOBt、樹脂0.1mmol
- 10 に対し3mlのN,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、及び6当量のNMMを用い、1.5～2時間振とうする方法。

第2法：樹脂に対して1.5～2当量の酸成分、3当量のHATU、樹脂0.1mmolに対し3mlのDMF、及び6当量のNMMを用い、1.5～2時間振とうする方法。

- 15 第3法：樹脂に対して1.5～2当量の酸成分、3当量のHOBt、樹脂0.1mmolに対し3mlのDMF、及び3.2当量のDICを用い、2時間振とうする方法。

- 第4法：樹脂に対して5当量の酸成分、0.1当量のDMAP、樹脂0.1mmol
- 20 に対し3mlのDMF、及び5当量のDICを用い、4時間振とうする方法。

第5法：樹脂に対して2当量の酸成分の活性エステル（例えばPfpエステル）、3当量のHOBt、樹脂0.1mmolに対し3mlのDMFを用い、2時間振とうする方法。

- 25 N $\alpha$ -置換アミノ酸残基の構築については、以下に示す第6法などが便宜であり、以下の実施例において適宜使用した。

第6法：10当量の置換あるいは無置換プロモ酢酸、樹脂0.1mmolに対し3mlのDMF、及び1.3当量のDICを用い、30分間振とうし、ろ過後、同条件で再度アシル化した後、DMFにて洗浄を繰り返し、これにジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解した60当量のアミンを加え、2時間振とうする方

法。

固相合成における具体的な操作の一例は以下の通りである。反応容器に固相として使用する樹脂、例えばRink Amide Resinを入れ、これに適当な溶媒、例えばDMFを加え膨潤させ、次いでこれに20%ピペリジン/DMF  
5 Fを加え振とうし、さらにDMFで繰り返し洗浄する。これに酸成分を第1法にてカップリングさせる。この操作を第1法～第6法のカップリング方法を用いて、結合させる酸成分の数だけ繰り返す。得られた樹脂の脱保護及びクリーベージの順番は適宜入れ替え、または同時に行うことができる。クリーベージ工程は95% TFA水溶液中、室温にて30～45分間振とうすることで完了する。クリー  
10 ベージ工程の終了後、樹脂をろ過して除き、ろ液を減圧にて濃縮、乾燥することで粗フェニルアラニン誘導体を得る。

固相合成におけるアミノ酸の脱保護は具体的には例えば以下の方法で行うことができる。Fmoc基は、樹脂0.025～0.1mmolを用いた場合は、樹脂0.1mmolに対し、20%ピペリジン/DMF 5mlを加え5分間振とうし、ろ過後新たに5ml加え20～30分間振とうした後、ろ過、DMF洗浄  
15 を繰り返すことで除去でき、また樹脂0.2mmolを用いる場合は、20%ピペリジン/DMF 7mlを加え5分間、ろ過後新たに7ml加え30～45分間振とうした後、ろ過、DMF洗浄を繰り返すことで除去できる。Boc基、tBu基、Trt基はクリーベージ工程でクリーベージと同時に除去できる。

20

#### 実施例1

Phe-Hyp-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

##### (1) Tyr(3-tBu)-OMeの合成

Tyr-OMe·HCl 25.0g (0.108mol)の酢酸tert-  
25 ブチル500ml溶液に、70%HClO<sub>4</sub> 18ml (0.204mol)を加え、室温にて4日間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを酢酸エチル400mlに溶解後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液800mlに注入し攪拌した。有機層をとり、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さにエーテル5

00 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、Tyr (3-t Bu)-OMe 10.8 g (40%) を得た。

NMR (g 法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.39 (9H, s)、1.85 (3H, br s)、2.81 (1H, dd, J=14.0, 7.6 Hz)、3.02  
5 (1H, dd, J=14.0, 5.1 Hz)、3.70 (1H, dd, J=7.6, 5.1 Hz)、3.73 (3H, s)、6.57 (1H, d, J=8.2 Hz)、6.86 (1H, dd, J=8.2, 1.8 Hz)、7.04 (1H, d, J=1.8 Hz)

#### (2) Fmoc-Tyr (3-t Bu)-OH の合成

10 Tyr (3-t Bu)-OMe 2.0 g (8.0 mmol) のメタノール 40 ml 溶液に、氷冷下 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 8.8 ml (8.8 mmol) を滴下し、2 時間攪拌後、室温にてさらに 4 時間攪拌した。反応液を減圧にて濃縮し、氷冷下、1 N 塩酸を加えて pH 9 とした反応液に、Fmoc-OSu 3.0 g (8.8 mmol) の 1,4-ジオキサン 40 ml の溶液と飽和炭酸  
15 水素ナトリウム水溶液を、反応液の pH 8~9 を維持しながら交互に滴下後、室温にて 1 日間攪拌した。反応液は塩酸酸性とした後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧にて濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1、及び酢酸を添加した酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付  
20 し、さらに溶出に用いた酢酸を除去するため、フラクションを水洗、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った後、減圧にて濃縮し、Fmoc-Tyr (3-t Bu)-OH 2.3 g (収率 : 61%) を得た。

NMR (g 法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.38 (9H, s)、3.09 (2H, m)、4.19 (1H, m)、4.39 (2H, d, J=7 Hz)、4.64  
25 (1H, m)、5.19 (1H, d, J=8 Hz)、6.58 (1H, d, J=8 Hz)、6.84 (1H, d, J=8 Hz)、7.05 (1H, br s)、7.26-7.77 (8H, m)

#### (3) Phe-Hyp-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> の合成

反応容器に Rink Amide Resin (0.45 mmol/g) 22

2mg (0.1mmol)を入れ、DMFにて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-Tyr(3-tBu)-OHを第1法にてカップリングした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-Hyp-OHを第2法にてカップリングした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて再度脱Fmoc処理した。次いでBoc-Phe-OHを第2法にてカップリングした。反応終了後、ろ過、DMF洗浄、塩化メチレン(DCM)洗浄を行い、95%TFA水溶液 3mlにてクレーベージを行った。反応液は減圧にて濃縮後、残さをDMF 2mlに溶解しHPLCにて精製した。フラクションごとにまとめて濃縮後、凍結乾燥し、標題化合物のTFA塩 23.2mgを得た。

HPLC (b法) : RT 17.15

FAB-MS : 497 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.32 (9H, s)、1.75 (1H, ddd, J=13.8, 5Hz)、2.00 (1H, dd, J=13.8Hz)、2.76 (1H, dd, J=14.8Hz)、2.86 (1H, dd, J=14.6Hz)、2.92 (1H, dd, J=14.7Hz)、3.09 (1H, dd, J=14.6Hz)、3.18 (1H, dd, J=10.4Hz)、3.54 (1H, d, J=10Hz)、4.25 (1H, brs)、4.29-4.38 (2H, m)、4.46 (1H, dd, J=8.8Hz)、5.13 (1H, d, J=3Hz)、6.65 (1H, d, J=8Hz)、6.88 (1H, dd, J=8, 2Hz)、7.01 (1H, d, J=2Hz)、7.02 (1H, s)、7.23-7.43 (6H, m)、7.89 (1H, d, J=8Hz)、8.09 (3H, brs)、9.09 (1H, s)

## 25 実施例2

Phe-Tic-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例1のFmoc-Hyp-OHの代わりにFmoc-Tic-OHを用いて実施例1(3)と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩34.4mgを得た。



HPLC (b法) : RT 21. 56

FAB-MS : 543 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 30 (9H, s)、2. 58-3. 24 (6H, m)、4. 27-4. 85 (5H, m)、6. 56-7. 41 (1  
5 4H, m)、7. 81-8. 36 (4H, m)、9. 09-9. 11 (1H, m)

### 実施例3

Phe-Thz-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例1のFmoc-Hyp-OHの代わりにFmoc-Thz-OHを用い  
10 て実施例1 (3) と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩20. 2mgを得  
た。

HPLC (b法) : RT 19. 31

FAB-MS : 499 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 32 (9H, s)、2. 70-3. 15 (6H, m)、4. 16 (1H, d, J=9Hz)、4. 39 (1H, m)、  
15 4. 62 (1H, m)、4. 82 (1H, t, J=7Hz)、5. 02 (1H, d, J=9Hz)、6. 64 (1H, d, J=8Hz)、6. 82-7. 41 (9H, m)、8. 00-8. 13 (4H, m)、9. 10 (1H, s)

### 20 実施例4

Phe-2-Abz-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例1のFmoc-Hyp-OHの代わりにFmoc-2-Abz-OHを  
用いて実施例1 (3) と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩6. 9mgを  
得た。

25 HPLC (b法) : RT 20. 99

FAB-MS : 503 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 29 (9H, s)、2. 81-3. 10 (4H, m)、4. 28 (1H, m)、4. 52 (1H, m)、6. 64 (1H, d, J=8Hz)、6. 94 (1H, d, J=8Hz)、7. 14-7.

6.8 (1H, m)、8.14 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )、8.31 (2H, brs)、8.67 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )、9.10 (1H, s)、11.27 (1H, s)

# 5 実施例5

$\text{Phe-Phg-Tyr(3-tBu)-NH}_2$

実施例1のFmoc-Hyp-OHの代わりにFmoc-Phg-OHを用いて実施例1(3)と同様の操作を行い(ただし、Fmoc-Phg-OH、Boc-Phe-OHのカップリングは第1法にて行った。)、標題化合物のTFA塩17.7mgを得た。

HPLC(b法): RT 19.52

FAB-MS: 517 ( $M+H^+$ )

NMR(f法、DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.32 (9H, s)、2.74 (1H, dd,  $J=14, 8\text{ Hz}$ )、2.89 (1H, dd,  $J=14, 5\text{ Hz}$ )、2.92 (1H, dd,  $J=14, 8\text{ Hz}$ )、3.07 (1H, dd,  $J=14, 5\text{ Hz}$ )、4.17 (1H, brs)、4.39 (1H, ddd,  $J=8, 8, 5\text{ Hz}$ )、5.60 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )、6.65 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )、6.87 (1H, dd,  $J=8, 1\text{ Hz}$ )、6.98 (1H, s)、7.06 (1H, d,  $J=1\text{ Hz}$ )、7.10-7.50 (11H, m)、8.09 (3H, brs)、8.48 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )、9.06 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )、9.09 (1H, s)

# 実施例6

$\text{Phe-D-Hyp-Tyr(3-tBu)-NH}_2$

## 25 (1) Fmoc-D-Hyp-OHの合成

D-Hyp-OH 262mg (2.0mmol)を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mlに攪拌溶解し、氷冷下Fmoc-OSu 742mg (2.2mmol)、1,4-ジオキサン 10mlの混液を滴下後、反応温度を室温まで戻し、3日間攪拌した。この間反応液のpHが8~9に保たれるよう、適宜飽和炭酸水

素ナトリウム水溶液を追加した。反応液は水冷下塩酸酸性とした後、酢酸エチルにて抽出操作を行った。酢酸エチル層は水、飽和食塩水で洗浄を行い、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧にて濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム、及び酢酸を添加したクロロホルム  
5 : メタノール=10 : 1）にて分離精製して、さらに溶出に用いた酢酸を除去するため、一度フラクションを減圧にて濃縮し、再度酢酸エチルに溶解させた後水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥を行った後、減圧にて濃縮し、無色粉末660mg（93%）を得た。

NMR（g法、DMSO-d<sub>6</sub>）： $\delta$  1.89-2.29（2H, m）、3.  
10 26-3.56（3H, m）、4.10-4.47（4H, m）、5.15（1H, br s）、7.28-7.94（8H, m）、12.64（1H, br s）

#### （2）Phe-D-Hyp-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub>の合成

反応容器にRink Amide Resin（0.47mmol/g）21  
15 3mg（0.1mmol）を入れ、DMFにて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-Tyr（3-tBu）-OHを第1法にてカップリングした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-D-Hyp-OHを第2法にてカップリングした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-Phe-  
20 OHを第2法にてカップリングした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて再度脱Fmoc処理した。反応終了後、ろ過、DMF洗浄、DCM洗浄を行い、95%TFA水溶液 3mlにてクレーベイズを行った。反応液は減圧にて濃縮後、残さをDMF 2mlに溶解しHPLCにて精製した。フラクションごとにまとめて濃縮後、凍結乾燥し、標題化合物のTFA塩21.5mgを得た。

25 HPLC（d法）：RT16.68

FAB-MS：497（M+H<sup>+</sup>）

NMR（g法、DMSO-d<sub>6</sub>）： $\delta$  1.32（9H, s）、1.45-1.  
76（2H, m）、2.62-3.09（4H, m）、3.59-4.78（6H, m）、5.14（1H, br s）、6.64（1H, d, J=8Hz）、

6. 82 (1H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )、7. 00 (1H, s)、7. 13 (2H, s)、7. 23-7. 36 (5H, m)、8. 16 (3H, brs)、8. 41 (1H, d,  $J=9\text{ Hz}$ )、9. 08 (1H, s)

#### 5 実施例7

$\text{Phe-Pro-Tyr(3-tBu)-NH}_2$

実施例6(2)のFmoc-D-Hyp-OHの代わりにFmoc-Pro-OH・AcOEtを用いて実施例6(2)と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩27. 0mgを得た。

10 HPLC(b法): RT 18. 87

FAB-MS: 481 ( $M+H^+$ )

NMR(g法、DMSO-d6):  $\delta$  1. 32 (9H, s)、1. 38-2. 10 (4H, m)、2. 75 (1H, dd,  $J=14, 9\text{ Hz}$ )、2. 84-3. 85 (5H, m)、4. 25-4. 49 (3H, m)、6. 64 (1H, d,  $J=8\text{ Hz}$ )、6. 82-7. 35 (9H, m)、7. 70-8. 30 (4H, m)、9. 09 (1H, s)

#### 実施例8

$\text{Phe-D-Pro-Tyr(3-tBu)-NH}_2$

20 実施例6(2)のFmoc-D-Hyp-OHの代わりにFmoc-D-Pro-OH・AcOEtを用いて実施例6(2)と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩33. 6mgを得た。

HPLC(b法): RT 19. 87

FAB-MS: 481 ( $M+H^+$ )

25 NMR(g法、DMSO-d6):  $\delta$  1. 31 (9H, s)、1. 41-2. 04 (4H, m)、2. 55-3. 51 (6H, m)、4. 15-4. 70 (3H, m)、6. 61-6. 67 (1H, m)、6. 80-6. 83 (1H, m)、6. 98-7. 01 (1H, m)、7. 12-7. 34 (7H, m)、8. 02-8. 39 (4H, m)、9. 08 (1H, s)

## 実施例9

Phe-Phe-Phe (3-tBu-4-メトキシ)-NH<sub>2</sub>

## (1) Z-Tyr (3-t-Bu)-OMeの合成

Tyr (3-tBu)-OMe 1.1gのH<sub>2</sub>O 10ml溶液に、氷冷下、  
5 NaHCO<sub>3</sub> 0.7g (6.57mmol)、Z-Cl 0.92ml (6.57mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、  
水で洗浄、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧  
下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：2)に付し、Z-Tyr (3-t  
10 -Bu)-OMe 1.44g (85%)を得た。

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.36 (9H, s)、3.04 (2H,  
brd, J=5.6Hz)、3.72 (3H, s)、4.57-4.68 (1H,  
m)、4.97 (1H, brs)、5.10 (2H, s)、5.20 (1H, b  
rd, J=7.9Hz)、6.55 (1H, d, J=7.9Hz)、6.78  
15 (1H, dd, J=2.0, 7.9Hz)、6.95 (1H, d, J=2.0H  
z)、7.26-7.41 (5H, m)

## (2) Z-Phe (3-tBu-4-メトキシ)-OMeの合成

Z-Tyr (3-tBu)-OMe 0.4gのアセトン3ml溶液に、室温  
下、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 0.22g (1.56mmol)、ヨウ化メチル 0.65ml  
20 (10.4mmol)を加え、5時間加熱還流した。反応液を減圧下に溶媒を留  
去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢  
酸エチル：n-ヘキサン=1：2)に付し、Z-Phe (3-tBu-4-メト  
キシ)-OMe 0.10g (24%)を得た。

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.33 (9H, s)、3.05 (2H,  
25 brd, J=5.6Hz)、3.72 (3H, s)、3.81 (3H, s)、4.  
57-4.68 (1H, m)、5.10 (2H, s)、5.19 (1H, brd,  
J=7.9Hz)、6.76 (1H, d, J=8.2Hz)、6.90 (1H,  
dd, J=2.0, 8.2Hz)、6.96 (1H, d, J=2.0Hz)、7.

26-7. 40 (5H, m)

(3) Phe (3-tBu-4-metoksi) -OMe の合成

Z-Phe (3-tBu-4-metoksi) -OMe 0.17g のメタノール  
2ml 溶液に、室温下、10%パラジウム炭素 0.02g を加え、水素雰囲気  
5 下20時間攪拌した。反応液を濾過し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残  
さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル) に付し、  
Phe (3-tBu-4-metoksi) -OMe 88mg (77%) を得た。

EI-MS: 265 (M<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.35 (9H, s)、2.81 (1H,  
10 dd, J=13.6, 7.8 Hz)、3.02 (1H, dd, J=13.6, 5.0 Hz)、3.67-3.71 (1H, m)、3.73 (3H, s)、3.81  
(3H, s)、6.80 (1H, d, J=8.2 Hz)、7.00 (1H, dd,  
J=2.0, 8.2 Hz)、7.05 (1H, d, J=2.0 Hz)

(4) Fmoc-Phe (3-tBu-4-metoksi) -OH の合成

15 Phe (3-tBu-4-metoksi) -OMe 87mg (0.33mmol)  
のメタノール 2ml 溶液に、氷冷下1N水酸化ナトリウム水溶液 0.4ml  
(0.4mmol) を滴下し、1時間攪拌後、室温にてさらに3時間攪拌した。  
反応液を減圧にて濃縮し、氷冷下1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加  
えてpH9とした反応液に、Fmoc-OSu 122mg (0.36mmol)  
20 の1,4-ジオキサン 2ml 溶液を滴下後、室温にて3時間攪拌した。反応液  
は塩酸酸性とした後、酢酸エチルにて抽出し、酢酸エチル層は無水硫酸マグネシ  
ウムにて乾燥後、減圧にて濃縮した。得られた粗生成物はプレパラティブ薄相ク  
ロマトグラフィー (展開溶媒 CHCl<sub>3</sub>、及びCHCl<sub>3</sub>:メタノール=4:1)  
にて精製し、Fmoc-Phe (3-tBu-4-metoksi) -OH 125m  
25 g (80%) を得た。

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.33 (9H, s)、2.99-3.2  
1 (2H, m)、3.76 (3H, s)、4.12 (1H, m)、4.32 (2  
H, m)、4.57 (1H, br s)、5.25 (1H, d, J=6 Hz)、  
6.74 (1H, d, J=8 Hz)、6.95 (1H, d, J=8 Hz)、7.

06 (1H, br s)、7.22-7.74 (8H, m)

(5) Phe-Phe-Phe (3-tBu-4-methoxy)-NH<sub>2</sub>の合成  
 実施例5のFmoc-Tyr (3-tBu)-OHの代わりにFmoc-Phe  
 e (3-tBu-4-methoxy)-OHを、樹脂としてRink Amide  
 5 Resin (0.47mmol/g) 213mg (0.1mmol) を用いて、  
 実施例5と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩18.8mgを得た。

HPLC (e法) : RT 22.70

FAB-MS : 531 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.30 (9H, s)、2.78 (1  
 10 H, dd, J=14.9Hz)、2.90 (1H, dd, J=14.8Hz)、  
 2.94 (1H, dd, J=14.5Hz)、3.04 (1H, dd, J=14.  
 5Hz)、3.69 (3H, s)、4.17 (1H, br s)、4.43 (1H,  
 ddd, J=14.9.8Hz)、5.60 (1H, d, J=8Hz)、6.8  
 2 (1H, d, J=8Hz)、7.01 (1H, s)、7.06 (1H, dd,  
 15 J=8.1Hz)、7.15 (1H, d, J=1Hz)、7.17-7.48  
 (11H, m)、8.08 (3H, br s)、8.54 (1H, d, J=8Hz)  
 、9.06 (1H, d, J=8Hz)

#### 実施例10

20 Phe-Phe-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例5のFmoc-Phe-OHの代わりにFmoc-Phe-OHを、樹  
 脂としてRink Amide Resin (0.47mmol/g) 213m  
 g (0.1mmol) を用いて、実施例5と同様の操作を行い、標題化合物のT  
 F A塩20.5mgを得た。

25 HPLC (e法) : RT 19.41

FAB-MS : 531 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.31 (9H, s)、2.74 (1  
 H, dd, J=14.8Hz)、2.82 (1H, dd, J=14.9Hz)、  
 2.87 (1H, dd, J=14.9Hz)、2.89 (1H, dd, J=14.

5 Hz)、3.03 (1H, dd, J=14.4 Hz)、3.10 (1H, dd, J=14.4 Hz)、4.00 (1H, brs)、4.40 (1H, ddd, J=8.8, 5 Hz)、4.61 (1H, ddd, J=9.8, 4 Hz)、6.65 (1H, d, J=8 Hz)、6.87 (1H, dd, J=8.2 Hz)、7.00-7.10 (2H, m)、7.15-7.28 (10H, m)、7.30 (1H, s)、7.98 (3H, brs)、8.23 (1H, d, J=8 Hz)、8.66 (1H, d, J=8 Hz)、9.07 (1H, s)

#### 実施例 11

10 Phe-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例5のFmoc-Phe-OHの代わりにFmoc-Val-OHを、樹脂としてRink Amide Resin (0.47 mmol/g) 213 mg (0.1 mmol) を用いて、実施例5と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩28.4 mgを得た。

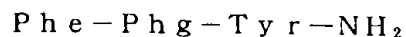
15 HPLC (e法) : RT 18.68

FAB-MS : 483 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f法、DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 0.83 (3H, d, J=7 Hz)、0.84 (3H, d, J=7 Hz)、1.31 (9H, s)、1.96 (1H, dq, J=7.6, 6.6 Hz)、2.71 (1H, dd, J=14.9 Hz)、2.86 (1H, dd, J=14.6 Hz)、2.88 (1H, dd, J=14.8 Hz)、3.03 (1H, dd, J=14.5 Hz)、4.13 (1H, brs)、4.25 (1H, dd, J=9.6 Hz)、4.40 (1H, ddd, J=9.8, 6 Hz)、6.65 (1H, d, J=8 Hz)、6.88 (1H, dd, J=8.2 Hz)、6.99 (1H, s)、7.05 (1H, d, J=2 Hz)、7.13-7.25 (5H, m)、7.35 (1H, s)、8.05 (1H, d, J=8 Hz)、8.07 (3H, brs)、8.43 (1H, d, J=9 Hz)、9.08 (1H, s)

#### 実施例 12





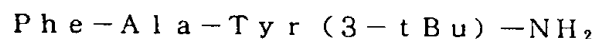
実施例5のFmoc-Tyr(3-tBu)-OHの代わりにFmoc-Tyr(tBu)-OHを、樹脂としてRink Amide Resin(0.47mmol/g)213mg(0.1mmol)を用いて、実施例5と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩21.7mgを得た。

HPLC(e法): RT13.40

FAB-MS: 461 (M+H<sup>+</sup>)

NMR(f法、DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.73(1H, dd, J=14.8 Hz)、2.89(1H, dd, J=14.5 Hz)、2.93(1H, dd, J=14.8 Hz)、3.07(1H, dd, J=14.5 Hz)、4.17(1H, dd, J=8.5 Hz)、4.39(1H, ddd, J=8.8, 5 Hz)、5.59(1H, d, J=8 Hz)、6.63(2H, d)、6.99(1H, s)、7.03(2H, d)、7.20-7.50(11H, m)、8.05(3H, brs)、8.45(1H, d, J=8 Hz)、9.06(1H, d, J=8 Hz)、9.16(1H, s)

### 実施例13



実施例6(2)のFmoc-D-Hyp-OHの代わりにFmoc-Ala-OH・H<sub>2</sub>Oを用いて実施例6(2)と同様の操作を行い(ただし、Fmoc-Ala-OH・H<sub>2</sub>O、Fmoc-Phe-OHのカップリングは第1法にて行った。)、標題化合物のTFA塩27.8mgを得た。

HPLC(e法): RT17.82

FAB-MS: 455 (M+H<sup>+</sup>)

NMR(f法、DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.22(3H, d, J=6 Hz)、1.31(9H, s)、2.71(1H, dd, J=14.9 Hz)、2.86(1H, dd, J=14.9 Hz)、2.87(1H, dd, J=14.5 Hz)、3.06(1H, dd, J=14.5 Hz)、4.04(1H, brs)、4.30-4.40(2H, m)、6.65(1H, d, J=8 Hz)、6.86

(1H, dd,  $J=8$ , 2Hz)、7.03 (1H, d,  $J=2$ Hz)、7.04 (1H, s)、7.17-7.27 (5H, m)、7.39 (1H, s)、8.01 (1H, d,  $J=8$ Hz)、8.06 (3H, brs)、8.58 (1H, d,  $J=8$ Hz)、9.08 (1H, s)

5

#### 実施例14

Phe-Leu-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例13のFmoc-Ala-OH・H<sub>2</sub>Oの代わりにFmoc-Leu-OHを用いて実施例13と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩31.6mgを得た。

10

HPLC (e法) : RT 20.02

FAB-MS : 497 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.86 (3H, d,  $J=6$ Hz)、0.89 (3H, d,  $J=6$ Hz)、1.31 (9H, s)、1.43 (2H, dd,  $J=7$ , 7Hz)、1.61 (1H, tq,  $J=7$ , 6.6Hz)、2.73 (1H, dd,  $J=14$ , 8Hz)、2.81-2.93 (2H, m)、3.09 (1H, dd,  $J=14$ , 5Hz)、4.04 (1H, brs)、4.31-4.42 (2H, m)、6.64 (1H, d,  $J=8$ Hz)、6.85 (1H, dd,  $J=8$ , 2Hz)、7.02 (1H, d,  $J=2$ Hz)、7.03 (1H, s)、7.18-7.26 (5H, m)、7.37 (1H, s)、8.00 (1H, d,  $J=8$ Hz)、8.05 (3H, brs)、8.56 (1H, d,  $J=8$ Hz)、9.08 (1H, s)

20

#### 実施例15

Val-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

25

実施例6(2)のFmoc-Phe-OHの代わりにFmoc-Val-OHを、Fmoc-D-Hypの代わりにFmoc-Phg-OHを用いて、実施例6(2)と同様の操作を行い(ただし、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Phg-OHのカップリングは第1法にて行った。)、標題化合物のTFA塩18.

2 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 17.64

FAB-MS : 469 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.90 (3H, d, J=7 Hz)、  
5 0.91 (3H, d, J=7 Hz)、1.31 (9H, s)、2.02 (1H,  
m)、2.72 (1H, dd, J=14.9 Hz)、2.87 (1H, dd, J  
=14.5 Hz)、3.77 (1H, m)、4.42 (1H, m)、5.61  
(1H, d, J=8 Hz)、6.60 (1H, d, J=8 Hz)、6.80 (1  
H, dd, J=8, 2 Hz)、6.99-7.01 (2H, m)、7.25-7.  
10 45 (6H, m)、8.03 (3H, br s)、8.46 (1H, d, J=8  
Hz)、8.94 (1H, d, J=8 Hz)、9.07 (1H, s)

#### 実施例 16

Leu-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

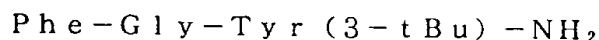
15 実施例 6 (2) の Fmoc-Phe-OH の代わりに Fmoc-Leu-OH  
を、Fmoc-D-Hyp の代わりに Fmoc-Phg-OH を用いて、実施例  
6 (2) と同様の操作を行い (ただし、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-P  
h g-OH のカップリングは第 1 法にて行った。)、標題化合物の TFA 塩 19.  
3 mg を得た。

20 HPLC (e法) : RT 18.74

FAB-MS : 483 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.87 (3H, d, J=7 Hz)、  
0.89 (3H, d, J=7 Hz)、1.32 (9H, s)、1.50-1.6  
5 (3H, m)、2.73 (1H, dd, J=14.8 Hz)、2.87 (1H,  
25 dd, J=14.5 Hz)、3.93 (1H, m)、4.41 (1H, m)、5.  
59 (1H, d, J=8 Hz)、6.62 (1H, d, J=8 Hz)、6.81  
(1H, dd, J=8, 1 Hz)、6.99-7.01 (2H, m)、7.28  
-7.44 (6H, m)、8.06 (3H, br s)、8.43 (1H, d,  
J=8 Hz)、9.08 (1H, s)、9.09 (1H, d, J=8 Hz)

## 実施例 17



実施例 5 の Fmoc-Phg-OH の代わりに Fmoc-Gly-OPfp を、樹脂として Rink Amide Resin (0.47 mmol/g) 213 mg (0.1 mmol) を用いて、実施例 5 と同様の操作を行い (ただし、Fmoc-Gly-OPfp のカップリングは第 5 法にて行った。)、標題化合物の TFA 塩 20.8 mg を得た。

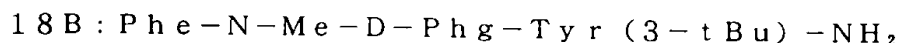
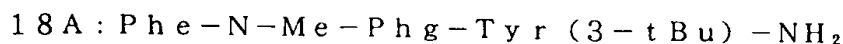
HPLC (d 法) : RT 17.23

FAB-MS : 441 (M+H<sup>+</sup>)

10 NMR (f 法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.32 (9H, s)、2.64 (1H, dd, J=14.9 Hz)、2.88 (1H, dd, J=14.5 Hz)、2.91 (1H, dd, J=14.8 Hz)、3.07 (1H, dd, J=14.5 Hz)、3.65 (1H, dd, J=17.6 Hz)、3.90 (1H, dd, J=17.6 Hz)、4.07 (1H, brs)、4.36 (1H, ddd, J=9.8, 5 Hz)、6.64 (1H, d, J=8 Hz)、6.85 (1H, d, J=8.1 Hz)、7.01 (1H, d, J=1 Hz)、7.06 (1H, s)、7.20-7.35 (5H, m)、7.45 (1H, s)、8.10 (3H, brs)、8.19 (1H, d, J=8 Hz)、8.62 (1H, dd, J=6.6 Hz)、9.09 (1H, s)

20

## 実施例 18



反応容器に Rink Amide Resin (0.47 mmol/g) 213 mg (0.1 mmol) を入れ、DMF にて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理した。次いで Fmoc-Tyr (3-tBu)-OH を第 1 法にてカップリングした。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理した。次いで  $\alpha$ -ブロモフェニル酢酸、40% メチルアミン水溶液を使用し第 6

法にてカップリングを行い、N $\alpha$ -置換アミノ酸残基を構築した。ろ過、DMF  
洗浄後、Boc-Phe-OHを第2法にてカップリングした。反応終了後、ろ  
過、DMF洗浄、DCM洗浄を行い、95%TFA水溶液 3mlにてクレー  
5 イジを行った。反応液は減圧にて濃縮後、残さをDMF 2mlに溶解しHPL  
Cにて精製した。フラクションごとにまとめて濃縮後、凍結乾燥し、表題化合物  
のTFA塩21.9mg(18A)、及び12.9mg(18B)をそれぞれ得  
た。

## 18A

HPLC(c法): RT16.64

10 FAB-MS: 531 (M+H<sup>+</sup>)

NMR(g法、DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.27(9H, s)、2.45(3  
H, s)、2.62-3.11(4H, m)、4.60(2H, m)、6.07  
(1H, s)、6.41(2H, d, J=7Hz)、6.56(1H, d, J=  
8Hz)、6.71(1H, d, J=8Hz)、7.05-7.32(11H,  
15 m)、8.29(3H, br s)、8.39(1H, d, J=9Hz)、9.  
13(1H, s)

## 18B

HPLC(c法): RT14.20

FAB-MS: 531 (M+H<sup>+</sup>)

20 NMR(f法、DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.28(9H, s)、2.47(3  
H, s)、2.70(1H, dd, J=14, 9Hz)、2.87(1H, dd,  
J=14, 5Hz)、2.96(2H, d, J=7Hz)、4.42(1H, d  
dd, J=5, 9, 8Hz)、4.49(1H, br s)、6.27(1H, s)  
、6.62(1H, d, J=8Hz)、6.92(1H, dd, J=8, 2Hz)  
25 、7.00(1H, s)、7.05-7.36(11H, m)、7.45(1H,  
s)、8.14(3H, br s)、8.32(1H, d, J=8Hz)、9.0  
4(1H, s)

## 実施例19

N-ベンジル-N-(4-ピリジルチオアセチル)-Phg-Tyr(3-t Bu)-NH<sub>2</sub>

- 反応容器にRink Amide Resin (0.47 mmol/g) 213 mg (0.1 mmol) を入れ、DMFにて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-Tyr(3-t Bu)-OHを第1法にてカップリングした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いで $\alpha$ -ブロモフェニル酢酸、ベンジルアミンを使用し第6法にてカップリングを行い、N $\alpha$ -置換アミノ酸残基を構築した。ろ過、DMF洗浄後、DMF 1.5 ml、NMM 1.5 ml、4-ピリジルチオ酢酸 34 mg (0.2 mmol) の混液、HATU 114 mg (0.3 mmol) を加え2時間振とうし、カップリングを行った。反応終了後、ろ過、DMF洗浄、DCM洗浄、メタノール洗浄を行い樹脂を乾燥した。95% TFA水溶液 3 mlにてクリーブージを行った。反応液は減圧にて濃縮後、残さをDMF 2 mlに溶解しHPLCにて精製した。フラクションごとにまとめて濃縮後、凍結乾燥し、標題化合物のTFA塩19.8 mgをジアステレオ混合物として得た。

HPLC (b法) : RT 22.90, 23.39

FAB-MS : 611 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例20

- 20 Phe-Phg-Tyr(3-t Bu)-OH

実施例5の樹脂としてWang Resin (0.73 mmol/g) 274 mg (0.2 mmol) を用いて実施例5と同様の操作を行い(ただし、Fmoc-Tyr(3-t Bu)-OHを第4法にてカップリングした。)、標題化合物のTFA塩31.2 mgを得た。

- 25 HPLC (b法) : RT 20.62

FAB-MS : 518 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.31 (9H, s)、2.82 (1H, dd, J=14, 8 Hz)、2.89 (1H, dd, J=14, 8 Hz)、2.94 (1H, dd, J=14, 5 Hz)、3.04 (1H, dd, J=14,

5 Hz)、4. 10 (1H, brs)、4. 35 (1H, ddd, J=8, 8, 5 Hz)、5. 61 (1H, d, J=8 Hz)、6. 66 (1H, d, J=8 Hz)、6. 84 (1H, dd, J=8, 1 Hz)、7. 04 (1H, d, J=1 Hz)、7. 15-7. 45 (10H, m)、ca 7. 9 (ambiguous, br)、8. 68 (1H, d, J=8 Hz)、9. 02 (1H, d, J=8 Hz)、9. 14 (1H, s)

#### 実施例 21

Phe-Tyr-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

10 実施例5のFmoc-Phe-OHの代わりにFmoc-Tyr (tBu)-OHを、樹脂としてRink Amide Resin (0. 47 mmol/g) 107 mg (0. 05 mmol)を用いて、実施例5と同様の操作を行い(ただし、クレーベジ処理後の反応液は減圧にて濃縮後、残さをメタノール3 mlに溶解した後、再度減圧にて濃縮した。)、標題化合物のTFA塩15. 8 mgを  
15 得た。

HPLC (e法): RT 18. 78

FAB-MS: 547 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例 22

20 Phe-Hph-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例21のFmoc-Tyr (tBu)-OHの代わりにFmoc-Hph-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩19. 4 mgを得た。

HPLC (e法): RT 21. 53

25 FAB-MS: 545 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例 23

Phe-Thi-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例21のFmoc-Tyr (tBu)-OHの代わりにFmoc-Thi

—OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩21.5 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 19.65

FAB-MS : 537 (M+H<sup>+</sup>)

5

#### 実施例24

Phe-β-Ala-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-β-Ala-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩29.4 mgを得た。

10

HPLC (e法) : RT 17.51

FAB-MS : 455 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例25

15 Phe-γ-Abu-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-γ-Abu-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩34.4 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 17.59

20 FAB-MS : 469 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例26

Phe-Aib-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

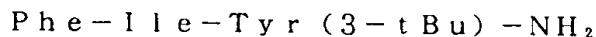
25 実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-Aib-OHを用い、て実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩27.2 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 19.82

FAB-MS : 469 (M+H<sup>+</sup>)



## 実施例 27

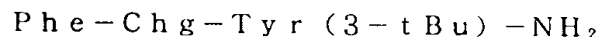


実施例 21 の Fmoc-Tyr(tBu)-OH の代わりに Fmoc-Ile-  
-OPfp を用いて実施例 21 と同様の操作を行い (ただし、Fmoc-Ile-  
5 -OPfp のカップリングは第 5 法にて行った。)、標題化合物の TFA 塩 18.  
9 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 19.35

FAB-MS : 497 (M+H<sup>+</sup>)

## 10 実施例 28



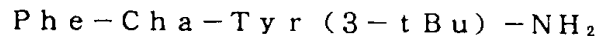
実施例 21 の Fmoc-Tyr(tBu)-OH の代わりに Fmoc-Chg-  
-OH を用いて実施例 21 と同様の操作を行った。さらに粗生成物を DMSO に  
溶解し HPLC にて精製し、フラクションはまとめて濃縮後、凍結乾燥し、標題  
15 化合物の TFA 塩 10.1 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 20.54

FAB-MS : 523 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g 法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.82-1.20 (5H, m)、1.  
31 (9H, s)、1.46-1.73 (6H, m)、2.70 (1H, dd,  
20 J=14.9 Hz)、2.82-2.90 (2H, m)、3.02 (1H, dd,  
J=14.5 Hz)、4.10 (1H, br s)、4.24 (1H, t, J=  
8 Hz)、4.42 (1H, dd, J=13.5 Hz)、6.64 (1H, d,  
J=8 Hz)、6.86 (1H, dd, J=8.1 Hz)、7.00 (1H, s)  
、7.04 (1H, d, J=1 Hz)、7.18 (5H, s)、7.34 (1H,  
25 s)、8.01-8.04 (4H, m)、8.42 (1H, d, J=9 Hz)、  
9.07 (1H, s)

## 実施例 29



実施例28のFmoc-Chg-OHの代わりにFmoc-Cha-OHを用いて実施例28と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩10.0mgを得た。

HPLC (e法) : RT 22.35

5 FAB-MS : 537 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  0.81-1.25 (5H, m)、1.31 (9H, s)、1.40-1.77 (8H, m)、2.68-2.89 (3H, m)、3.09 (1H, dd, J=14, 4Hz)、4.02 (1H, br s)、4.33-4.38 (2H, m)、6.63 (1H, d, J=8Hz)、  
10 6.85 (1H, dd, J=8, 1Hz)、7.01-7.04 (2H, m)、7.23 (5H, s)、7.35 (1H, s)、7.98 (1H, d, J=8Hz)、8.03 (3H, br s)、8.55 (1H, d, J=8Hz)、9.07 (1H, s)

15 実施例30

Phe-Tle-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例21のFmoc-Tyr (tBu)-OHの代わりにFmoc-Tle-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩23.8mgを得た。

20 HPLC (e法) : RT 18.87

FAB-MS : 497 (M+H<sup>+</sup>)

実施例31

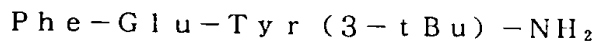
Phe-Asp-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

25 実施例21のFmoc-Tyr (tBu)-OHの代わりにFmoc-Asp (OtBu)-OHを、残さの溶剤にはメタノールの代わりにMeCNを用いて、実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩30.2mgを得た。

HPLC (e法) : RT 17.13

FAB-MS : 499 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 3 2

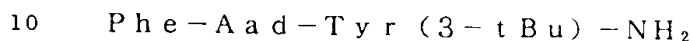


- 実施例 2 1 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Glu (OtBu)-OH を、残さの溶剤にはメタノールの代わりに MeCN を用いて、  
5 実施例 2 1 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 2 8. 2 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 17. 37

FAB-MS : 513 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 3 3

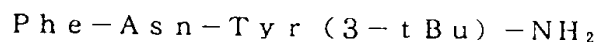


- 実施例 2 1 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Aad (OtBu)-OH を、残さの溶剤にはメタノールの代わりに MeCN を用いて、  
実施例 2 1 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 3 1. 8 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 17. 54

- 15 FAB-MS : 527 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 3 4

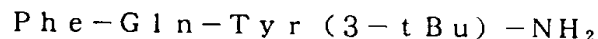


- 実施例 2 1 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Asn  
20 -OH を用いて実施例 2 1 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 2 1. 5 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 17. 04

FAB-MS : 498 (M+H<sup>+</sup>)

## 25 実施例 3 5



- 実施例 2 1) の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Gln  
n-OPfp を用いて実施例 2 1 と同様の操作を行い (ただし、Fmoc-Gln

n-OPfpのカップリングは第5法にて行った。)、標題化合物のTFA塩27.2mgを得た。

HPLC(e法): RT16.90

FAB-MS: 512 (M+H<sup>+</sup>)

5

#### 実施例36

Phe-Cit-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-Cit-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩25.

10 6mgを得た。

HPLC(e法): RT16.68

FAB-MS: 541 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例37

15 Phe-Dab-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-Dab(Boc)-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩29.1mgを得た。

HPLC(e法): RT16.07

20 FAB-MS: 484 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例38

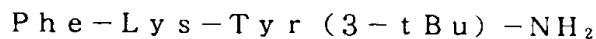
Phe-Orn-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

25 実施例21)のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-Orn(Boc)-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩33.7mgを得た。

HPLC(e法): RT16.04

FAB-MS: 498 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 39

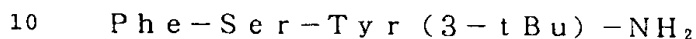


実施例 21) の Fmoc-Tyr(tBu)-OH の代わりに Fmoc-Lys(Boc)-OH を用いて実施例 21 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 29. 2mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 16. 49

FAB-MS : 512 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 40

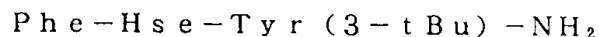


実施例 21 の Fmoc-Tyr(tBu)-OH の代わりに Fmoc-Ser(tBu)-OH を用いて実施例 21 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 25. 5mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 17. 31

15 FAB-MS : 471 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 41



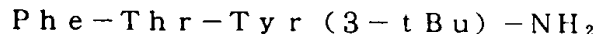
20 実施例 21 の Fmoc-Tyr(tBu)-OH の代わりに Fmoc-Hse(Trt)-OH を用いて実施例 21) と同様の操作を行った。クレーベジカクテル濃縮後、ジエチルエーテルにて再沈殿を行い、標題化合物の TFA 塩 7. 8mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 17. 64

FAB-MS : 485 (M+H<sup>+</sup>)

25

## 実施例 42



実施例 21 の Fmoc-Tyr(tBu)-OH の代わりに Fmoc-Thr(tBu)-OH を用いて実施例 21 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA

塩 24. 1mgを得た。

HPLC (e法) : RT 17. 40

FAB-MS : 485 (M+H<sup>+</sup>)

5 実施例 43

Phe-Abu-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 21 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Abu-OH を用いて実施例 21 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 19. 6 mg を得た。

10 HPLC (e法) : RT 18. 55

FAB-MS : 469 (M+H<sup>+</sup>)

実施例 44

Phe-Nva-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

15 実施例 21 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Nva-OH を用いて実施例 21 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 19. 8 mg を得た。

HPLC (e法) : RT 18. 82

FAB-MS : 483 (M+H<sup>+</sup>)

20

実施例 45

Phe-Met-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

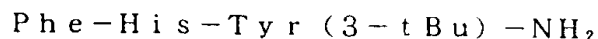
実施例 21 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Met-OH を用いて実施例 21 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 24. 3 mg を得た。

25

HPLC (e法) : RT 18. 79

FAB-MS : 515 (M+H<sup>+</sup>)

実施例 46

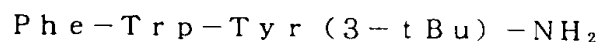


実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-His(Boc)-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩26.7mgを得た。

5 HPLC(e法): RT16.78

FAB-MS: 521 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例47



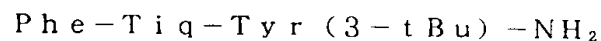
10 実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-Trp(Boc)-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩14.5mgを得た。

HPLC(e法): RT20.76

FAB-MS: 570 (M+H<sup>+</sup>)

15

#### 実施例48



20 実施例21のFmoc-Tyr(tBu)-OHの代わりにFmoc-Tiq-OHを用いて実施例21と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩23.7mgを得た。

HPLC(e法): RT21.87

FAB-MS: 543 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例49

25 N-(4-ピリジルチオアセチル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

反応容器にFmoc-2,4-dimethoxy-4'-(carboxymethyloxy)-benzhydrylamine linked to Aminomethyl Resin (0.55mmol/g) 91mg (0.05mmol)を入れ、DMFにて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱Fm

oc 処理した。次いで Fmoc-Tyr(3-tBu)-OH を第 1 法にてカップリングした。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理した。次いで Fmoc-Phg-OH を第 3 法にてカップリングした。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて再度脱 Fmoc 処理した。次いで DMF 1.5 ml、NMM 0.5 ml、4-ピリジルチオ酢酸 17 mg (0.1 mmol) の混液、HOBt 23 mg (0.15 mmol) 及び DIC 25 ml (0.16 mmol) を加え 2 時間振とうし、カップリングを行った。反応終了後、ろ過、DMF 洗浄、DCM 洗浄、メタノール洗浄を行い、次いで樹脂を乾燥した。95% TFA 水溶液 2 ml にてクレーベージを行った。反応液は減圧にて濃縮後、残さをメタノール 3 ml に溶解した後、再度減圧にて濃縮し、標題化合物の TFA 塩 27.8 mg を得た。

HPLC (a 法) : RT 17.55

FAB-MS : 521 (M+H<sup>+</sup>)

#### 15 実施例 50

N-(1-ベンゾシクロブタンカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 49 の 4-ピリジルチオ酢酸の代わりに 1-ベンゾシクロブタンカルボン酸を用いて実施例 49 と同様の操作を行い (ただし、1-ベンゾシクロブタンカルボン酸のカップリングは第 3 法にて行った。)、標題化合物 23.8 mg をジアステレオ混合物として得た。

HPLC (a 法) : RT 23.43、23.68

FAB-MS : 500 (M+H<sup>+</sup>)

#### 25 実施例 51

N-(2-インドールカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 50 の 1-ベンゾシクロブタンカルボン酸の代わりに 2-インドールカルボン酸を用いて実施例 50 と同様の操作を行い、標題化合物 8.0 mg を得た。



HPLC (a法) : RT 24.64

FAB-MS : 513 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例 52

5 Tyr-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

反応容器に Fmoc-2,4-dimethoxy-4'-(carboxymethyloxy)-benzhydrylamine linked to Aminomethyl Resin (0.55 mmol/g) 91 mg (0.05 mmol) を入れ、DMF にて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理した。次いで Fmoc-Tyr (3-tBu)-OH を第 1 法にてカップリングした。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理した。次いで Fmoc-Phg-OH を第 3 法にてカップリングした。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理した。次いで Fmoc-Tyr (tBu)-OH を第 3 法にてカップリングした。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて再度脱 Fmoc 処理した。反応終了後、DCM 洗浄、メタノール洗浄を行い、次いで樹脂を乾燥した。95% TFA 水溶液 2 ml にてクレーベージを行った。反応液は減圧にて濃縮後、残さをメタノール 3 ml に溶解し、再度減圧にて濃縮し、標題化合物の TFA 塩 26.2 mg を得た。

HPLC (a法) : RT 17.43

20 FAB-MS : 533 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例 53

Phg-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 52 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Phg-OH を用いて実施例 52 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 23.2 mg を得た。

HPLC (a法) : RT 18.42

FAB-MS : 503 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 5 4

Thi-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 5 2 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Thi-  
-OH を用いて実施例 5 2 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 27. 4  
5 mg を得た。

HPLC (a 法) : RT 18. 43

FAB-MS : 523 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 5 5

10 Trp-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 5 2 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-Trp  
(Boc)-OH を用いて実施例 5 2 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA  
塩 20. 9 mg を得た。

HPLC (a 法) : RT 19. 84

15 FAB-MS : 556 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 5 6

His-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 5 2 の Fmoc-Tyr (tBu)-OH の代わりに Fmoc-His  
20 (Boc)-OH を用いて実施例 5 2 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA  
塩 14. 4 mg を得た。

HPLC (a 法) : RT 15. 12

FAB-MS : 507 (M+H<sup>+</sup>)

## 25 実施例 5 7

N-((±)-3-フェニルブチリル)-Phg-Tyr (3-tBu)-N  
H<sub>2</sub>

実施例 5 0 の 1-ベンゾシクロブタンカルボン酸の代わりに (±)-3-フェ  
ニルブチル酸を、樹脂として Rink Amide Resin (0. 47 mm

0.1/g) 107mg (0.05mmol) を用いて、実施例50と同様の操作を行った。ただし、Fmoc-Phg-OHは第1法にて、3-フェニルブチル酸は第2法にてカップリングを行った。標題化合物18. 1mgを得た。

HPLC (a法) : RT 25. 19

5 FAB-MS : 516 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例58

N-(2-ビフェニルカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例57の3-フェニルブチル酸の代わりに2-ビフェニルカルボン酸を用いて実施例57と同様の操作を行い、標題化合物15. 1mgを得た。

HPLC (a法) : RT 26. 23

FAB-MS : 550 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例59

15 β-Ala-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

反応容器にFmoc-2, 4-dimethoxy-4'-(carboxymethyloxy)-benzhydrylamine linked to Aminomethyl Resin (0.55mmol/g) 45mg (0.025mmol) を入れ、DMFにて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-Tyr(3-tBu)-OHを第1法にてカップリングした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて脱Fmoc処理した。次いでFmoc-Phg-OHを第3法にてカップリングした。DMF洗浄、DCM洗浄、メタノール洗浄を行い、次いで乾燥した。

乾燥させた樹脂はACT-496 MOS (Advanced ChemTech社製) の反応容器に移した。樹脂はDMFにて膨潤後、ピペリジンにて脱Fmoc処理を行った。次いでFmoc-β-Ala-OH、HOBT、DMFの混液0.5ml (Fmoc-β-Ala-OH 0.050mmol、HOBT 0.075mmol)、DIC/DMF 0.25ml (DIC 0.080mmol) を加え2時間振とうした。ろ過、DMF洗浄後、ピペリジンにて再度

脱Fmoc処理した。反応終了後、DCM洗浄を行い、95%TFA水溶液 1 mlにてクレーベージを行った。反応液をろ取した後、再度95%TFA水溶液 1 mlを加え30分間振とうした。ろ液は合わせて減圧にて濃縮後、残さにメタノール3 mlを加え溶解し、再度濃縮し、標題化合物のTFA塩13.4 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 16.72

FAB-MS : 441 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例60

10 Aib-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Aib-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩15.3 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 17.12

15 FAB-MS : 455 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例61

Ile-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

20 実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Ile-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩15.4 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 18.25

FAB-MS : 483 (M+H<sup>+</sup>)

#### 25 実施例62

Chg-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Chg-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩12.2 mgを得た。

HPLC (e法) : RT 19.61

FAB-MS : 509 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例63

5    Cha-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Cha-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩16.7mgを得た。

HPLC (e法) : RT 21.34

10    FAB-MS : 523 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例64

Tle-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

15    実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Tle-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩14.9mgを得た。

HPLC (e法) : RT 18.02

FAB-MS : 483 (M+H<sup>+</sup>)

20    実施例65

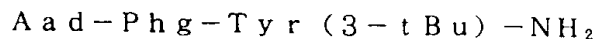
Asp-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

25    実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Asp(OtBu)-OPfpを用いて実施例59と同様の操作を行った。ただし、Fmoc-Asp(OtBu)-OPfpのカップリングの際、DIC/DMF 0.25mlは加えなかった。標題化合物のTFA塩18.1mgを得た。

HPLC (e法) : RT 16.42

FAB-MS : 485 (M+H<sup>+</sup>)

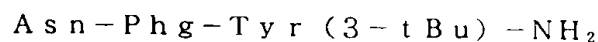
#### 実施例66



実施例59のFmoc- $\beta$ -Ala-OHの代わりにFmoc-Aad(OtBu)-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩16.8mgを得た。

- 5     HPLC (e法) : RT 16.79  
      FAB-MS : 513 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例67

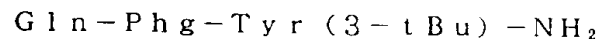


- 10    実施例59のFmoc- $\beta$ -Ala-OHの代わりにFmoc-Asn-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩17.2mgを得た。

      HPLC (e法) : RT 16.17  
      FAB-MS : 484 (M+H<sup>+</sup>)

15

#### 実施例68



- 20    実施例65のFmoc-Asp(OtBu)-OPfpの代わりにFmoc-Gln-OPfpを用いて実施例65と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩15.9mgを得た。

      HPLC (e法) : RT 16.39  
      FAB-MS : 498 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例69

- 25    Cit-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

      実施例59のFmoc- $\beta$ -Ala-OHの代わりにFmoc-Cit-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩15.3mgを得た。

      HPLC (e法) : RT 16.36

FAB-MS : 527 (M+H<sup>+</sup>)

実施例 70

Dab-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

- 5 実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Dab (Boc)-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 15.3 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 15.28

FAB-MS : 470 (M+H<sup>+</sup>)

10

実施例 71

Lys-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

- 15 実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Lys (Boc)-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 16.8 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 15.21

FAB-MS : 498 (M+H<sup>+</sup>)

実施例 72

- 20 Ser-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Ser (tBu)-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 15.4 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 16.30

- 25 FAB-MS : 457 (M+H<sup>+</sup>)

実施例 73

Hse-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Hse (Tr

t) -OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩24.9mgを得た。

HPLC (e法) : RT 16.50

FAB-MS : 471 (M+H<sup>+</sup>)

5

#### 実施例74

Thr-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Thr (tBu)-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩15.5mgを得た。

10

HPLC (e法) : RT 16.41

FAB-MS : 471 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例75

15 Abu-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Abu-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩13.6mgを得た。

HPLC (e法) : RT 16.90

20 FAB-MS : 455 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例76

Nva-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

25 実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにFmoc-Nva-OHを用いて実施例59と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩13.9mgを得た。

HPLC (e法) : RT 17.79

FAB-MS : 469 (M+H<sup>+</sup>)



## 実施例 77

Met-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Met-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 11.6 mg を  
5 得た。

HPLC (e 法) : RT 18.09

FAB-MS : 501 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 78

10 Pro-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Pro-OH・AcOEt を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 14.8 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 17.02

15 FAB-MS : 467 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 79

Hyp-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Hyp-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 11.2 mg を  
20 得た。

HPLC (e 法) : RT 16.54

FAB-MS : 483 (M+H<sup>+</sup>)

## 25 実施例 80

Tic-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Tic-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 16.1 mg を  
得た。

HPLC (e 法) : RT 19. 56

FAB-MS : 529 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例 8 1

5     Tiq-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Tiq-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 14. 7 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 19. 33

10     FAB-MS : 529 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例 8 2

2-Abz-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

15     実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-2-Abz-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 15. 2 mg を得た。

HPLC (e 法) : RT 21. 38

FAB-MS : 489 (M+H<sup>+</sup>)

#### 20     実施例 8 3

Hph-Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例 59 の Fmoc-β-Ala-OH の代わりに Fmoc-Hph-OH を用いて実施例 59 と同様の操作を行い、標題化合物の TFA 塩 16. 0 mg を得た。

25     HPLC (e 法) : RT 20. 72

FAB-MS : 531 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例 8 4

N-(α-メチルヒドロシンナモイル)-Phg-Tyr (3-tBu)-N

H<sub>2</sub>

実施例59のFmoc-β-Ala-OHの代わりにα-メチルヒドロ桂皮酸を用いて実施例59と同様の操作を行い（ただし、クレーベジ前の脱Fmoc処理は不必要なので行わなかった。）、標題化合物15. 2mgを得た。

5 HPLC (e法) : RT 25. 22

FAB-MS : 516 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例85

N-(α-メチルシンナモイル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

10 実施例84のα-メチルヒドロ桂皮酸の代わりにα-メチル桂皮酸を用いて実施例84と同様の操作を行い、標題化合物16. 4mgを得た。

HPLC (e法) : RT 26. 18

FAB-MS : 514 (M+H<sup>+</sup>)

#### 15 実施例86

N-(3-キノリンカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例84のα-メチルヒドロ桂皮酸の代わりに3-キノリンカルボン酸を用いて実施例84と同様の操作を行い、標題化合物のTFA塩16. 9mgを得た。

20 HPLC (e法) : RT 20. 73

FAB-MS : 525 (M+H<sup>+</sup>)

#### 実施例87

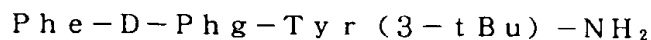
N-(3-フランアクリロイル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

25 実施例84のα-メチルヒドロ桂皮酸の代わりに3-フランアクリル酸を用いて実施例84と同様の操作を行い、標題化合物8. 2mgを得た。

HPLC (e法) : RT 23. 08

FAB-MS : 490 (M+H<sup>+</sup>)

## 実施例 88



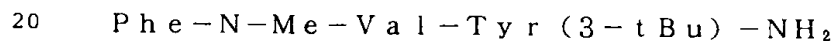
実施例 5 の Fmoc-Phg-OH の代わりに Fmoc-D-Phg-OH を、樹脂として Fmoc-2,4-dimethoxy-4'-(carboxymethyloxy)-benzhydrylamine linked to Aminomethyl Resin (0.55 mmol/g) 182 mg (0.1 mmol) を用いて、実施例 5 と同様の操作を行った。ただし、Fmoc-D-Phg-OH、Boc-Phe-OH のカップリングは第 3 法にて行った。標題化合物の TFA 塩 15.4 mg を得た。

10 HPLC (a 法) : RT 20.96

FAB-MS : 517 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g 法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.27 (9H, s)、2.57-3.06 (4H, m)、4.28-4.35 (2H, m)、5.63 (1H, d, J=8 Hz)、6.53 (1H, d, J=8 Hz)、6.70 (1H, d, J=8 Hz)、6.79 (2H, d, J=7 Hz)、7.00-7.29 (11H, m)、7.51 (1H, s)、8.20 (3H, br s)、8.71 (1H, d, J=8 Hz)、9.07 (1H, s)、9.13 (1H, d, J=8 Hz)

## 実施例 89



(1) Z-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成

Z-Tyr(3-tBu)-OMe 15.3 g (39.8 mmol) を 1,4-ジオキサン 100 ml の溶液とし、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え、室温にて 2 時間半攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを DMF 100 ml の溶液とし、-15℃で NMM 4.77 ml (43.4 mmol) および クロロ炭酸エチル 4.15 ml (43.4 mmol) を加えた。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながら 1 時間半攪拌し、室温にて放置後、反応液

を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール＝100：1）に付し、Z-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 10.9g(74%)を得た。

(2) Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 9.89g(26.7mmol)のメタノール350ml溶液に、10%パラジウム炭素3.5gを加え、水素雰囲気下、室温にて10時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール＝20：1）に付し、Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 5.11g(81%)を得た。

NMR(g法、CDCl<sub>3</sub>): δ 1.40(9H, s)、2.64(1H, dd, J=9.6, 13.9Hz)、3.18(1H, dd, J=4.0, 13.9Hz)、3.49(1H, s)、3.58(1H, dd, J=4.0, 9.6Hz)、5.45(1H, brs)、6.65(1H, d, J=7.9Hz)、6.92(1H, dd, J=2/0, 12.0Hz)、7.10(1H, d, J=2.0Hz)、6.94(1H, d, 6.6Hz)、7.2-7.4(8H, m)、7.7-7.9(2H, m)、8.46(1H, d, 7.6Hz)、9.06(1H, d)

(3) Z-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Val-OH 400mg(1.52mmol)、Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 300mg(1.27mmol)、およびHOBT 230mg(1.52mmol)のDMF 7ml溶液に、氷冷下、DIC 0.24ml(1.52mmol)を滴下し、室温にて15時間半攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール：アンモニア水＝100：3：1）に付し、Z-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 810mgを得

た。

(4) Boc-Phe-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 810mg、および1  
5 0%パラジウム炭素300mgのメタノール 50ml溶液を水素気流下13時間半撹拌した。反応液を濾過し減圧下に溶媒を留去し得られたN-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 470mg(1.35mmol)、Boc-Phe-OH 390mg(1.48mmol)、およびHOBT 230mg(1.48mmol)のDMF 12ml溶液に、氷冷下、DIC 0.23ml(1.48mmol)を滴下し、室温にて13時間半撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=100:3:1)に付し、Boc-Phe-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 380mg(47%)を得た。

(5) Phe-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Phe-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 380mg(0.638mmol)のTFA15mlを室温にて1時間半撹拌した。減圧下に反応液を留去し、得られた残さを酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>  
20 水溶液で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン:メタノール:アンモニア水=100:10:1)に付し、Phe-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 240mg(76%)を得た。

25 FAB-MS: 497 (M+H<sup>+</sup>)

NMR(g法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0.74(2H, d, J=6.6Hz)、0.79(1H, d, J=6.6Hz)、0.89(1H, d, J=6.6Hz)、0.92(2H, d, J=6.6Hz)、1.36(3H, s)、1.38(6H, s)、2.27-2.35(1H, m)、2.71(2H, s)、2.

8.1 (1H, s)、2.77-3.19 (4H, m)、3.56-3.61 (2  
 /3H, m)、3.80-3.90 (1/3H, m)、3.95 (2/3H, d,  
 J=10.9 Hz)、4.46 (1/3H, d, J=11.2 Hz)、4.55  
 -4.65 (1/3H, m)、4.70-4.85 (2/3H, m)、6.60  
 5 -7.40 (8H, m)

#### 実施例90

N-( $\alpha$ -メチルヒドロシンナモイル)-N-Me-D-Phg-Tyr (3-  
 t Bu)-NH<sub>2</sub>

##### 10 (1) Z-N-Me-Phg-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Phg-OH 3.28 g (11.0 mmol)、Tyr (3-  
 t Bu)-NH<sub>2</sub> 2.16 g (9.17 mmol)、およびHOBT 1.  
 40 g (9.17 mmol)のDMF 60 ml溶液に、氷冷下、DIC 1.  
 42 ml (9.17 mmol)を滴下し、氷冷にて4時間攪拌した。反応液を酢  
 15 酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥  
 後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 (展開溶媒 塩化メチレン：メタノール：アンモニア水=100：5：1)に  
 付し、Z-N-Me-Phg-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> 4.03 g (8  
 5%)を得た。

##### 20 (2) N-Me-D-Phg-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Phg-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub> 4.03 g、および  
 10%パラジウム炭素2.0 gのメタノール200 ml溶液を水素雰囲気下4時  
 間攪拌した。反応液を濾過し減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー(展開溶媒 塩化メチレン：メタノール：アンモニア  
 25 水=100：5：1)に付し、N-Me-Phg-Tyr (3-t Bu)-NH<sub>2</sub>  
 1.48 g (50%)およびN-Me-D-Phg-Tyr (3-t Bu)-  
 -NH<sub>2</sub> 920 mg (31%)を得た。

(3) N-( $\alpha$ -メチルヒドロシンナモイル)-N-Me-D-Phg-Tyr  
 r (3-t Bu)-NH<sub>2</sub>の合成

$\alpha$ -メチルヒドロ桂皮酸 141mgの塩化チオニル10ml溶液に、DMF  
 0.01mlを加え、80℃にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下に留去  
 し、得られた残さを塩化メチレンに溶解後、N-Me-D-Phg-Tyr (3-  
 tBu)-NH<sub>2</sub> 300mg (0.78mmol)、NaHCO<sub>3</sub> 260m  
 5 g (3.13mmol)のH<sub>2</sub>O 6ml溶液に加え、室温にて45分間攪拌し  
 た。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。  
 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残  
 さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサ  
 ン=4：1）に付し、N-( $\alpha$ -メチルヒドロシンナモイル)-N-Me-D-  
 10 Phg-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 210mg (51%)を得た。

EI-MS: 529 (M<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1.18 (3/2H, d, J=6.3Hz)  
 、1.25 (3/2H, d, J=6.9Hz)、1.35 (9H, s)、2.6  
 4-3.14 (6H, m)、2.73 (3/2H, s)、2.81 (3/2H,  
 15 s)、4.67 (1H, dd, J=7.4, 14.0Hz)、5.09 (1/2  
 H, s)、5.38 (1H, brd, J=8.9Hz)、5.47 (1/2H,  
 s)、5.75 (1/2H, s)、5.77 (1/2H, s)、5.86 (1/  
 2H, s)、6.06 (1/2H, brd, J=7.9Hz)、6.48-6.  
 72 (2H, m)、6.86-7.00 (2H, m)、7.14-7.34 (9  
 20 H, m)

#### 実施例91

Phc-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

(1) Z-Phc (3-tBu-4-ベンジルオキシ)-OMeの合成

25 Z-Tyr (3-tBu)-OMe 1.05g (2.73mmol)のDM  
 F 10ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム(60% in oil) 1  
 20mg (3.00mmol)およびベンジルブロミド0.357ml (3.0  
 0mmol)を加えて、4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で中和し  
 た後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層



を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：5）に付し、Z-Phe（3-tBu-4-ベンジルオキシ）-OMe 688mg（53％）を得た。

5 (2) Z-N-Me-Phe（3-tBu-4-ベンジルオキシ）-OMeの合成

Z-Phe（3-tBu-4-ベンジルオキシ）-OMe 680mg（1.43mmol）のDMF 8ml溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム（60% in oil）74.4mg（1.86mmol）およびヨウ化メチル0.134ml（2.15mmol）を加えて、1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：4）に付し、Z-N-Me-Phe（3-tBu-4-ベン  
10 ジルオキシ）-OMe 659mg（94％）を得た。

15 (3) N-Me-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Phe（3-tBu-4-ベンジルオキシ）-OMe 655mg（1.34mmol）の1,4-ジオキサン8ml溶液に、氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液2mlを加え、室温として1時間攪拌した。2N塩酸を加えて酸性にしてクロロホルムで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをDMF 5mlの溶液とし、-15℃でNMM 0.183ml（1.66mmol）およびクロロ炭酸エチル0.159ml（1.66mmol）を加え、20分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに30分間攪拌し、室温にて放置後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、  
20 次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをメタノール7mlの溶液とし、20%水酸化バリウム炭素 100mgを加え、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、N-Me-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 3

14 mg (94%) を得た。

(4) Boc-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成  
N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 120 mg (0.480 mmol)、Boc-Val-OH 156 mg (0.718 mmol) および HOBT  
5 110 mg (0.718 mmol) の DMF 2 ml 溶液に、氷冷下、DIC  
0.111 ml (0.718 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液  
を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和  
食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留  
10 去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢  
酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、Boc-Val-N-Me-Tyr  
(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 147 mg (68%) を得た。

(5) Z-Phe-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成  
Boc-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 146 mg (0.  
325 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液に、TFA 1 ml を加えて、室温に  
15 て 30 分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し得られた Val-N-Me-Tyr  
(3-tBu)-NH<sub>2</sub> の TFA 塩の DMF 2 ml に、氷冷下、TEA 0.  
1 ml、Z-Phe-ONp 219 mg (0.348 mmol) および DMA  
P 93.5 mg (0.765 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反  
20 応液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで  
飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒  
を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒  
酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、Z-Phe-Val-N-Me-  
Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 189 mg (92%) を得た。

(6) Phe-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> の合成  
25 Z-Phe-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 183 mg  
(0.290 mmol) のメタノール 3 ml 溶液に 10% パラジウム炭素 10  
0 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて 5 時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液  
を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢  
酸エチル：メタノール=10：1）に付し、Phe-Val-N-Me-Tyr

(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 108mg (75%)を得た。

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 0.69 (3H, dd, J=6.9, 17.8 Hz)、0.89 (3H, dd, J=6.9, 14.5 Hz)、1.36 (9/2H, s)、1.39 (9/2H, s)、2.67 (1H, dd, J=9.6, 13.5 Hz)、2.78-2.94 (1H, m)、2.97 (3/2H, s)、3.09 (3/2H, s)、3.12-3.40 (2H, m)、3.59 (1H, ddd, J=3.6, 9.3, 10.2 Hz)、4.34-4.42 (1/2H, m)、4.68 (1/2H, dd, J=6.6, 11.1 Hz)、4.79 (1/2H, dd, J=7.9, 8.9 Hz)、5.18-5.26 (1/2H, m)、5.35 (1/2H, brs)、5.49 (1/2H, brs)、6.60 (1H, dd, J=7.9, 12.2 Hz)、6.86 (1H, ddd, J=1.6, 6.3, 6.3 Hz)、7.06 (1H, s)、7.16-7.34 (5H, m)、7.76 (1/2H, brs)、7.85 (1/2H, d, J=8.9 Hz)、7.95 (1/2H, d, J=7.9 Hz)

15

## 実施例92

Phe-Phg-Tyr (3-tBu)-NHMe

(1) Tyr (3-tBu)-NHMeの合成

Tyr (3-tBu)-OMe 10.6g (42.0mmol) のメタノール80ml溶液に、40%メチルアミン/メタノール溶液80mlとシアン化ナトリウム0.41gを加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解後、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1) に付し、Tyr (3-tBu)-NHMe 7.3g (70%)を得た。

25

(2) Phe-Phg-Tyr (3-tBu)-NHMeの合成

Boc-Phg-OH 150mg (0.597mmol)、Tyr (3-tBu)-NHMe 136mg (0.542mmol)、HOBT 110mg

(0.813 mmol) および DMAP 99 mg (0.813 mmol) の DMF 3 ml 溶液に、氷冷下、WSCl $\cdot$ HCl 156 mg (0.813 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さを塩化メチレン 3 ml 溶液とし、TFA 2 ml を加えた。室温にて15分間攪拌後、反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し得られた Phg-Tyr(3-tBu)-NHMe の TFA 塩 0.44 g、Boc-Phe-OH 158 mg (0.597 mmol)、HOBT 110 mg (0.813 mmol) および DMAP 165 mg (1.36 mmol) の DMF 5 ml 溶液に、氷冷下、WSCl $\cdot$ HCl 156 mg (0.813 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し得られた残さの塩化メチレン 4 ml 溶液に、TFA 4 ml を加え、室温にて40分間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=20：1：0.1）に付し、Phe-Phg-Tyr(3-tBu)-NHMe 158 mg（4工程55%）を得た。

FAB-MS : 531 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.30 (9H, s)、1.78 (1H, br s)、2.6-3.0 (4H, m)、3.17 (3H, d, J=4.6 Hz)、3.45-3.50 (1H, m)、4.05-4.15 (1H, m)、4.3-4.4 (1H, m)、5.48 (1H, s)、6.64 (1H, d, J=8.3 Hz)、6.81 (1H, dd, J=2.0, 8.3 Hz)、6.97 (1H, d, J=2.0 Hz)、7.17-7.28 (10H, m)、7.71

(1H, m)、8.45 (1H, brs)、8.48 (1H, d, J=8.2 Hz)、9.11 (1H, s)

### 実施例93

#### 5 Phe-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMe

##### (1) Z-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

Z-Apc-OH 206mg (0.877mmol)、Tyr(3-tBu)-NHMe 219mg (0.876mmol)、HOBT 178mg (1.32mmol) およびDMAP 214mg (1.75mmol) のDMF 3  
10 ml溶液に、氷冷下、WSCl·HCl 252mg (1.31mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付しZ-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMe 205mg (50%) を得た。  
15

##### (2) Boc-Phe-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

Z-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMe 201mg (0.430mmol) のメタノール 3ml溶液に10%パラジウム炭素 100mgを加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し得られた残さをDMF 3ml溶液とし、氷冷下、Boc-Phe-OH 228mg (0.859mmol)、BOP 380mg (0.859mmol) およびNMM 0.472ml (4.30mmol) を加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ヘキサン:酢酸エチル=1:1) に付し、Boc-Phe-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMe 108mg (43%) を得た。  
20  
25

##### (3) Phe-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

Boc-Phe-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMe 103mg (0.

178 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液に、TFA 1 ml を加えた。室温にて 1 時間攪拌後、反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカ

5 ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1）に付し、Phe-Apc-Tyr(3-tBu)-NHMe 68.4 mg (80%) を得た。

NMR (g 法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.10-1.40 (4H, m)、1.36 (9H, s)、2.83 (3H, d, J = 4.6 Hz)、2.80-3.15

10 (2H, m)、3.30-3.70 (3H, m)、4.91 (1H, dd, J = 7.6, 9.7 Hz)、5.56 (1H, brs)、6.56 (1H, d, J = 7.9 Hz)、6.73 (1H, brs)、6.89 (1H, dd, J = 2.0, 7.9 Hz)、7.02 (1H, d, J = 2.0 Hz)、7.10-7.40 (6H, m)

15

#### 実施例 94

Phe-Ahc-Tyr(3-tBu)-NHMe

(1) Z-Ahc-Tyr(3-tBu)-NHMe の合成

Z-Ahc-OH 400 mg (1.44 mmol)、Tyr(3-tBu)-NHMe 360 mg (1.44 mmol)、HOBT 389 mg (2.88 mmol) および DMAP 351 mg (2.88 mmol) の DMF 5 ml 溶液に、氷冷下、WSCl $\cdot$ HCl 552 mg (2.88 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン = 1 : 2）に付し、Z-Ahc-Tyr(3-tBu)-NHMe 203 mg (28%) を得た。

20

25

(2) Z-Phe-Ahc-Tyr(3-tBu)-NHMe の合成

Z-Ahc-Tyr(3-tBu)-NHMe 192 mg (0.377 mmol)

5 o 1) のメタノール 2 ml - 1, 4-ジオキサン 1 ml の混合溶液に 10%  
 パラジウム炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾  
 過後、減圧下に濾液を濃縮し得られた残さを DMF 2 ml 溶液とし、氷冷下、  
 Z-Phe-ONp 190 mg (0.452 mmol) および DMAP 69.  
 10 1 mg (0.566 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エ  
 チルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で  
 洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、  
 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル :  
 n-ヘキサン = 2 : 1) に付し、Z-Phe-Ahc-Tyr (3-tBu)  
 10 -NHMe 217 mg (88%) を得た。

(3) Phe-Ahc-Tyr (3-tBu) -NHMe の合成

Z-Phe-Ahc-Tyr (3-tBu) -NHMe 192 mg (0.3  
 20 20 mmol) のメタノール 2 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100 mg  
 を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮  
 15 し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホル  
 ム : メタノール = 10 : 1) に付し、Phe-Ahc-Tyr (3-tBu)  
 -NHMe 136 mg (81%) を得た。

EI-MS : 523 (M<sup>+</sup>+1)

20 NMR (g 法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.00-1.90 (10H, m)、1.  
 37 (9H, s)、2.64-2.80 (1H, m)、2.75 (3H, d, J  
 = 4.6 Hz)、2.90-3.15 (2H, m)、3.22-3.40 (2H,  
 m)、4.52-4.62 (1H, m)、6.19 (1H, d, J = 8.3 Hz)  
 、6.77 (1H, d, J = 7.9 Hz)、6.83 (1H, d, J = 7.9 Hz)  
 、6.98 (1H, s)、7.12-7.38 (7H, m)、7.96 (1  
 25 H, s)

#### 実施例 95

N-アセチル-transHyp (O-ベンジル) -Tyr (3-tBu) -  
 NHMe

(1) Boc-transHyp (O-benzyl)-Tyr (3-tBu)-OMeの合成

Boc-transHyp (O-benzyl)-OH 300mg (0.933mmol)、Tyr (3-tBu)-OMe 281mg (1.12mmol)、HOBt 189mg (1.40mmol) およびDMAP 171mg (1.40mmol) のDMF 7ml溶液に、氷冷下、WSCl $\cdot$ HCl 268mg (1.40mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、  
10 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、Boc-transHyp (O-benzyl)-Tyr (3-tBu)-OMe 505mg (97%) を得た。

(2) transHyp (O-benzyl)-Tyr (3-tBu)-NHMeの合成

15 Boc-transHyp (O-benzyl)-Tyr (3-tBu)-OMe 500mg (0.901mmol) のメタノール5ml溶液に、40%メチルアミン/メタノール溶液5mlとシアニ化ナトリウム10mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解後、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さを塩化メチレン5ml  
20 溶液とし、TFA酢酸3mlを加えた。室温にて15分間攪拌後、反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、transHyp (O-benzyl)-Tyr  
25 (3-tBu)-NHMe 380mg (93%) を得た。

(3) N-アセチル-transHyp (O-ベンジル)-Tyr (3-tBu)-NHMeの合成

transHyp (O-benzyl)-Tyr (3-tBu)-NHMe 104mg (0.229mmol) の塩化メチレン1ml溶液に、氷冷下、ピリ



ジン1mlと塩化アセチル0.024ml(0.344mmol)を加え、40分間攪拌した。塩化メチレンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に付し、N-アセチル-transHyp(O-ベンジル)-Tyr(3-tBu)-NHMe 94mg(83%)を得た。

FAB-MS: 496 (M+H<sup>+</sup>)

NMR(g法、CDCl<sub>3</sub>): δ 1.36(9H, s)、1.93(3H, s)、2.23(2H, dd, J=7.2, 6.9Hz)、2.74(3H, d, J=5.0Hz)、2.98(1H, dd, J=6.9, 1.4Hz)、3.10(1H, dd, J=6.5, 1.4Hz)、3.50(2H, m)、4.18(1H, m)、4.4-4.6(4H, m)、5.88(1H, s)、6.28(1H, m)、6.60(1H, d, J=7.9Hz)、6.62(1H, s)、6.81(1H, dd, J=2.0, 5.2Hz)、6.99(1H, d, J=2.0Hz)、7.26-7.38(5H, m)

#### 実施例96

Phe-Cha-Phe(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

(1) N-[ビス(メチルチオ)メチレン]-3-tert-ブチルフェニルアラニンの合成

カリウムtert-ブトキシド 1.78g(15.8mmol)のTHF 30ml溶液に、窒素雰囲気下、-78℃でN-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリシンエチルエステル(Angew. Chem. Internat. Edit., 14, 426(1975)) 3.28g(15.8mmol)および3-tert-ブチルベンジルブロミド(Eur. J. Med. Chem., 23, 477(1988)) 2.39g(10.5mmol)のTHF 10ml溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。氷冷下、水10mlを加えた後、2N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、室温としてさらに1時間攪拌した。氷冷下、反応液に2N塩

酸を加えて酸性とし、クロロホルムで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル）に付し、N-〔ビス（メチルチオ）メチレン〕-3-tert-ブチルフェニルアラニン  
 5 577mg（16%）を得た。

(2) Phe(3-*t*Bu)-NH<sub>2</sub>の合成

N-〔ビス（メチルチオ）メチレン〕-3-tert-ブチルフェニルアラニン492mg（1.51mmol）のDMF溶液5mlに、-15℃でNMM 0.183ml（1.66mmol）およびクロロ炭酸エチル0.159ml（1.66mmol）を加え、30分間攪拌した。反応液にアンモニアガスをバブリングさせながらさらに30分間攪拌し、室温にして放置後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さを1,4-ジオキサン3mlに溶かし、2N塩酸 1mlを加えて室温にて3日間攪拌した。氷冷下、  
 10 飽和NaHCO<sub>3</sub>水で中和した後、クロロホルムで抽出し、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、Phe(3-*t*Bu)-NH<sub>2</sub> 210mg（63%）を得た。

20 EI-MS：221（M<sup>+</sup>+1）

NMR（g法、CDCl<sub>3</sub>）：δ 1.32（9H, s）、2.69（1H, dd, J=9.6, 13.5Hz）、3.29（1H, dd, J=4.0, 13.5Hz）、3.62（1H, dd, J=4.0, 9.6Hz）、5.38（1H, brs）、7.00-7.38（4H, m）

25 (3) Boc-Cha-Phe(3-*t*Bu)-NH<sub>2</sub>の合成

Phe(3-*t*Bu)-NH<sub>2</sub> 205mg（0.932mmol）、Boc-Cha-OH 351mg（1.21mmol）、HOBT 164mg（1.21mmol）およびDMAP 148mg（1.21mmol）のDMF 4ml溶液に、氷冷下、WSCl・HCl 232mg（1.21mmol）

を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、Boc-Cha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 326mg（74%）を得た。

（4）Z-Phe-Cha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub>の合成

Boc-Cha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 322mg（0.681mmol）の塩化メチレン2ml溶液に、TFA 1mlを加えて、室温にて2時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し得られたCha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub>のTFA塩のDMF 2mlに、氷冷下、TEA 0.1ml、Z-Phe-ONp 343mg（0.817mmol）およびDMAP 125mg（1.02mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、Z-Phe-Cha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 192mg（43%）を得た。

（5）Phe-Cha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub>の合成

Z-Phe-Cha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 188mg（0.287mmol）のメタノール3ml溶液に10%パラジウム炭素 100mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、Phe-Cha-Phe（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 69.0mg（46%）を得た。

EI-MS：520（M<sup>+</sup>）

NMR（g法、CDCl<sub>3</sub>）：δ 0.80-1.75（13H, m）1.29（9H, s）、2.70（1H, dd, J=8.6, 13.5Hz）、3.00-3.28（3H, m）、3.40（1H, dd, J=4.0, 8.6Hz）、

4. 18-4. 32 (1H, m)、4. 66 (1H, dd,  $J=6.9, 6.9$  Hz)、5. 32 (1H, brs)、6. 20 (1H, brs)、6. 50 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、7. 01 (1H, d,  $J=6.3$  Hz)、7. 12-7. 38 (7H, m)、7. 58 (1H, d,  $J=6.9$  Hz)

5

#### 実施例97

N-(ベンジルアミノカルボニル)-N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

ベンジルアミン27mgの塩化メチレン 2ml溶液に、氷冷下、トリホスゲン 74mg (0. 25mmol)、DIEA 0. 04mlを加え、室温にて45分間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解後、N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 100mg (0. 26mmol)、NaHCO<sub>3</sub> 84mg (0. 99mmol)のH<sub>2</sub>O 2ml溶液に加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1)に付し、N-(ベンジルアミノカルボニル)-N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 70mg (54%)を得た。

20 EI-MS: 498 (M<sup>+</sup>-18)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  1. 34 (9H, s)、2. 72 (3H, s)、2. 93 (1H, dd,  $J=7.6, 14.3$  Hz)、3. 05 (1H, dd,  $J=5.8, 14.3$  Hz)、4. 40 (2H, brd,  $J=5.3$  Hz)、4. 68 (1H, dd,  $J=7.6, 13.9$  Hz)、4. 99-5. 12 (1H, m)、5. 70-5. 38 (1H, m)、5. 40 (1H, brs)、6. 14-6. 32 (2H, m)、6. 55 (1H, d,  $J=7.9$  Hz)、6. 66 (1H, dd,  $J=1.8, 8.1$  Hz)、6. 97 (1H, d,  $J=10.2$  Hz)、7. 07-7. 16 (1H, m)、7. 25-7. 36 (10H, m)

## 実施例 98

N-(ベンジルオキシカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NHMe

(1) Z-Phg-Tyr(3-tBu)-OMeの合成

- 5 Z-Phg-OSu 640mgのDMF 10ml溶液に、氷冷下、Tyr(3-tBu)-OMe 463mg (1.84mmol) およびDMAP 408mg (3.34mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した
- 10 後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1) に付し、Z-Phg-Tyr(3-tBu)-OMe 905mg (quant.) を得た。

(2) N-(ベンジルオキシカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NHMeの合成

- 15 Z-Phg-Tyr(3-tBu)-OMe 900mg (1.73mmol) のメタノール10ml溶液に、40%メチルアミン/メタノール溶液10mlとシアン化ナトリウム10mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレンに溶解後、水で洗浄し、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した
- 20 後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) に付し、N-(ベンジルオキシカルボニル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NHMe 737mg (82%) を得た。

FAB-MS: 518 (M+H<sup>+</sup>)

- NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.30 (9H, s)、2.57 (3
- 25 H, d, J=4.3Hz)、2.5-2.9 (2H, m) 3.30 (1H, d, J=5.3Hz)、4.0-4.1 (1H, m)、4.2-4.4 (1H, m)、5.03 (2H, s)、5.28 (1H, d, J=8.5Hz)、6.5-6.8 (2H, m)、6.94 (1H, d, 6.6Hz)、7.2-7.4 (8H, m)、7.7-7.9 (2H, m)、8.46 (1H, d, 7.6Hz)、9.

06 (1H, d)

### 実施例99

N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 1.70g (7.20mmol)、Z-N-Me-Val-OH 2.10g (7.92mmol)、HOBT 1.07g (7.92mmol) およびDMAP 970mg (7.94mmol) のDMF 20ml 溶液に、氷冷下、WSCl·HCl 1.52g (7.93mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)に付し、N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 3.30g (95%)を得た。

FAB-MS: 484 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0.83 (3H, d, J=6.6Hz)、0.88 (3H, d, J=6.6Hz)、1.36 (9H, s)、2.15-2.30 (1H, m)、2.75 (3H, s)、2.80-3.05 (2H, m)、4.02 (1H, d, J=10.9Hz)、4.52-4.64 (1H, m)、5.13 (2H, s)、5.39 (1H, brs)、5.88 (1H, brs)、6.40-6.84 (3H, m)、7.08 (1H, s)、7.28-7.42 (5H, m)

### 実施例100

N-((R)-3-フェニルブチリル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

反応容器にFmoc-2,4-dimethoxy-4-(carboxymethyloxy)-benzhydramine linked to

Aminomethyl Resin (0.55 mmol/g) 182 mg (0.1 mmol) を入れ、DMF にて樹脂を膨潤させた後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理。次いで Fmoc-Tyr (3-tBu)-OH を (第1法) にてカップリングさせる。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて脱 Fmoc 処理。次いで  
5 Fmoc-Phg-OH を (第3法) にてカップリング。ろ過、DMF 洗浄後、ピペリジンにて再度脱 Fmoc 処理。次いで (R)-3-フェニルブチル酸を (第3法) にてカップリング。反応終了後、ろ過、DMF 洗浄、DCM 洗浄を行い樹脂を乾燥。95% TFA 水溶液 3 ml にてクレーページを行った。反応液は減圧にて濃縮後、残さを DMF 1 ml に溶解し HPLC にて精製。フラクション  
10 ごとにまとめて濃縮後、凍結乾燥、標題化合物 15.6 mg を得る。

HPLC (a 法) : RT 22.96

FAB-MS : 516 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f 法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.16 (3H, d, J=7 Hz)、  
1.32 (9H, s)、2.41 (1H, dd, J=14.8 Hz)、2.56  
15 (1H, dd, J=14.8 Hz)、2.74 (1H, dd, J=14.9 Hz)、  
2.89 (1H, dd, J=14.5 Hz)、3.15 (1H, ddq, J=8.8, 7 Hz)、4.38 (1H, ddd, J=9.8, 5 Hz)、5.42  
(1H, d, J=8 Hz)、6.63 (1H, d, J=8 Hz)、6.81 (1H, dd, J=8, 2 Hz)、7.01 (2H, brs)、7.05-7.30  
20 (11H, m)、8.30 (1H, d, J=8 Hz)、8.31 (1H, d, J=8 Hz)、9.08 (1H, s)

#### 実施例 101

N-((S)-3-フェニルブチリル)-Phg-Tyr (3-tBu)-N  
25 H<sub>2</sub>

実施例 100 の (R)-3-フェニルブチル酸の代わりに (S)-3-フェニルブチル酸を用い、実施例 100 と同様の操作を行い、標題化合物 13.3 mg を得る。

HPLC (a 法) : RT 23.00

FAB-MS : 516 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (f法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.11 (3H, d, J=8Hz)、  
 1.30 (9H, s)、2.40 (1H, dd, J=14, 6Hz)、2.52  
 (1H, dd, J=14, 10Hz)、2.69 (1H, dd, J=14, 9H  
 5 z)、2.89 (1H, dd, J=14, 5Hz)、3.13 (1H, ddq,  
 J=10, 6, 8Hz)、4.36 (1H, ddd, J=9, 8, 5Hz)、5.  
 47 (1H, d, J=8Hz)、6.62 (1H, d, J=8Hz)、6.79  
 (1H, dd, J=8, 2Hz)、6.99 (1H, d, J=2Hz)、7.0  
 0 (1H, s)、7.10-7.30 (11H, m)、8.20 (1H, d, J  
 10 =8Hz)、8.43 (1H, d, J=8Hz)、9.08 (1H, s)

#### 実施例102

N-((R)-3-フェニルブチリル)-D-Phg-Tyr(3-tBu)  
 -NH<sub>2</sub>

15 実施例100のFmoc-Phg-OHの代わりにFmoc-D-Phg-O  
 Hを用い、実施例100と同様の操作を行い、標題化合物7.2mgを得る。

HPLC (a法) : RT 23.07

FAB-MS : 516 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.13 (3H, d, J=7Hz)、  
 20 1.27 (9H, s)、2.38-2.64 (3H, m)、2.88 (1H, d  
 d, J=14, 4Hz)、3.15 (1H, m)、4.26 (1H, m)、5.  
 50 (1H, d, J=8Hz)、6.53 (1H, d, J=8Hz)、6.69  
 (1H, dd, J=8, 1Hz)、6.98 (1H, brs)、7.10-7.  
 42 (12H, m)、8.48 (1H, d, J=8Hz)、8.54 (1H, d,  
 25 J=8Hz)、9.06 (1H, s)

#### 実施例103

N-((S)-3-フェニルブチリル)-D-Phg-Tyr(3-tBu)  
 -NH<sub>2</sub>



実施例101のFmoc-Phg-OHの代わりにFmoc-D-Phg-OHを用い、実施例101と同様の操作を行い、標題化合物16. 1mgを得る。

HPLC (a法) : RT 22. 98

FAB-MS : 516 (M+H<sup>+</sup>)

5 NMR (g法、DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1. 17 (3H, d, J=7Hz)、  
1. 27 (9H, s)、2. 39-2. 65 (3H, m)、2. 91 (1H, d, J=14, 3Hz)、3. 16 (1H, m)、4. 28 (1H, m)、5. 42 (1H, d, J=8Hz)、6. 55 (1H, d, J=8Hz)、6. 73 (1H, dd, J=8, 1Hz)、6. 80-7. 44 (13H, m)、8. 3  
10 7 (1H, d, J=8Hz)、8. 58 (1H, d, J=8Hz)、9. 07 (1H, s)

#### 実施例104

15 L- $\alpha$ -(3-メチル-2-ブテニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

実施例89で得られたN-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 228mg (0. 653mmol)、Boc-L- $\alpha$ -(3-メチル-2-ブテニル)グリシン(Bioorg. Med. Chem. Lett., 2, 387 (1992)) 340mg (1. 40mmol)、およびHOBT 189mg (1. 40mmol)のDMF 6ml溶液に、氷冷下、DIC 0. 22ml (1. 40mmol)を加えた。室温にて一日間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0. 1)に付し、Boc-L- $\alpha$ -(3-メチル-2-ブテニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0. 17g (45%)を得た。

次いで、Boc-L- $\alpha$ -(3-メチル-2-ブテニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 0. 17gの塩化メチレン

2 ml 溶液に、TFA 1 ml を加えて、室温にて 10 分間攪拌した。減圧下に  
 溶媒を留去して得られた残さを塩化メチレンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液  
 で洗浄した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒  
 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：1：0.1）に付し、L- $\alpha$   
 5 -（3-メチル-2-ブテニル）グリシノイル-N-Me-Val-Tyr  
 （3-tBu）-NH<sub>2</sub> 131 mg（93%）を得た。

FAB-MS：475（M+H<sup>+</sup>）

NMR（g法、CDCl<sub>3</sub>）： $\delta$  0.79（2H, d, J=6.6 Hz）、  
 0.82（1H, d, J=6.6 Hz）、0.89（1H, d, J=6.3 Hz）  
 10、0.95（2H, d, J=6.3 Hz）、1.36（6H, s）、1.38  
 （3H, s）、1.62（3H, s）、1.69（3H, s）、2.2-2.4  
 （3H, m）、2.67（2H, s）、2.9-3.1（2H, m）、2.97  
 （1H, s）、3.40（6.5/10H, m）、3.65（3.5/10H,  
 m）、4.00（6.5/10H, d, J=10.9 Hz）、4.39（3.5  
 15 /10H, d, J=10.9 Hz）、4.50-4.80（1H, m）、4.9  
 5-5.10（1H, m）、5.57（1H, brs）、5.91（3/10H,  
 brs）、6.07（7/10H, brs）、6.60-6.72（23/1  
 0H, m）、6.87-6.96（1H, m）、7.03（7/10H, s）、  
 7.09（3/10H, s）、9.19（7/10H, d, J=7.6 Hz）

20

#### 実施例 105

$\alpha$ -（4-ペンチニル）グリシノイル-N-Me-Val-Tyr（3-t  
 Bu）-NH<sub>2</sub>

（1）Boc-DL- $\alpha$ -（4-ペンチニル）グリシンの合成

25 カリウムt-ブトキシド 0.45 g（4.00 mmol）のTHF 6 ml 溶  
 液に、窒素雰囲気下、-78℃でN-[ビス（メチルチオ）メチレン]グリシン  
 エチルエステル 690 mg（3.33 mmol）のTHF 2 ml を加えた。  
 15分間攪拌後、5-ヨード-1-ペンチン（J. Chem. Soc. Perk  
 in Trans I, 2909（1990））777 mg（4.00 mmol）

のTHF 2 ml 溶液を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをジオキサン 2 ml - 水 4 ml の溶液とし、10%塩酸-メタノール 4 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。その後、2N NaOH水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで抽出後、水層にジオキサン 5 ml と二炭酸ジtertブチル 1.5 g を加えた。終夜攪拌後、2N塩酸を加えて酸性にし、塩化メチレンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、粗Boc-DL- $\alpha$ -(4-ペンチニル)グリシン 0.46 g を得た。

10 NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.45 (9H, s)、1.60-1.70 (2H, m)、1.80 (1H, m)、1.97 (1H, t, J=2.6 Hz)、1.98 (1H, m)、2.25 (2H, dt, J=2.6, 6.9 Hz)、4.35 (1H, brs)、5.02 (1H, brs)

(2) Boc- $\alpha$ -(4-ペンチニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr  
15 -Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

粗Boc-DL- $\alpha$ -(4-ペンチニル)グリシン 0.34 g (1.41 mmol)、実施例89に従って得られたN-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 200 mg (0.572 mmol)、およびHOBT 150 mg (1.14 mmol)のDMF 5 ml 溶液に、氷冷下、DIC 0.18 ml  
20 (1.14 mmol)を加えた。室温にて19時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=50:1:0.1)に付し、Boc- $\alpha$ -(4-ペンチニル)グリ  
25 シノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>を、低極性化合物として202 mg (61%)を、高極性化合物として65 mg (20%)を得た。

(3)  $\alpha$ -(4-ペンチニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr  
(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

上記の低極性化合物 195 mg および高極性化合物 60 mg それぞれを塩化メチレン 2 ml の溶液とし、TFA 1 ml を加えて、室温にて15分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去して得られた残さを塩化メチレンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィ  
 5 ー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：1：0.1）に付し、 $\alpha$ -（4-ペンチニル）グリシノイル-N-Me-Val-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub>を、低極性化合物からは101 mg（63%）、高極性化合物からは17 mg（34%）得た。

低極性化合物

10 FAB-MS： 473 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.75 (3H, d, J=6.6 Hz)、0.91 (3H, d, J=6.3 Hz)、1.37 (9H, s)、1.4-1.8 (4H, m)、1.93 (1H, t, J=2.5 Hz)、2.17-2.27 (3H, m)、2.69 (3H, s)、2.82 (1H, dd, J=10.1, 14.2 Hz)、3.18 (1H, dd, J=5.6, 14.2 Hz)、3.53 (1H, m)、4.52 (1H, d, J=10.9 Hz)、4.63 (1H, m)、5.90 (1H, brs)、6.31 (1H, brs)、6.64 (1H, d, J=7.3 Hz)、6.65 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.78 (1H, d, J=7.9 Hz)、7.06 (1H, s)

20 高極性化合物

FAB-MS： 473 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.78-0.97 (6H, m)、1.37 (6H, s)、1.39 (3H, s)、1.4-1.8 (4H, m)、1.96 (1H, m)、2.17-2.22 (2H, m)、2.33 (1H, m)、2.66 (2H, s)、2.87-3.11 (2H, m)、2.97 (1H, s)、3.43-3.69 (14/10H, m)、3.98 (7/10H, d, J=10.9 Hz)、4.42 (3/10H, d, J=10.9 Hz)、4.48-4.76 (1H, m)、5.43 (1H, brs)、5.81 (3/10H, brs)、6.08 (7/10H, brs)、6.62-6.77 (2H, m)、

6. 81 (3/10H, d,  $J=7.9$  Hz)、6. 90 (7/10H, d,  $J=7.9$  Hz)、7. 03 (7/10H, s)、7. 10 (3/10H, s)、9. 03 (6/10H, d,  $J=7.3$  Hz)

# 5 実施例106

$\alpha$ -(2-ブチニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

(1) Boc-DL- $\alpha$ -(2-ブチニル)グリシンエチルエステルの合成  
カリウムt-ブトキシド 0. 40 g (3. 55 mmol) のTHF 6 ml 溶液  
10 に、窒素雰囲気下、-78℃でN-[ビス(メチルチオ)メチレン]グリシンエチルエステル 610 mg (2. 96 mmol) のTHF 2 ml を加えた。20分間攪拌後、1-ヨード-2-ブチン (Chem. Lett., 621 (1981)) 640 mg (3. 55 mmol) のTHF 2 ml 溶液を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチル  
15 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをジオキサン 2 ml-水 4 ml の溶液とし、10%塩酸-メタノール 4 ml を加えて室温にて終夜攪拌した。その後、2N NaOH水溶液を加えて中和し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加えてアルカリ性とした後、塩化メチレンで抽出し、無水炭酸ナトリウムで乾燥、減圧下に  
20 溶媒を留去した。

得られた残さの塩化メチレン 5 ml 溶液に、二炭酸ジtertブチル 0. 65 g を加え、1時間攪拌した。水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:6) に付し、Boc-DL- $\alpha$ -  
25 (2-ブチニル)グリシンエチルエステル 575 mg (76%) を得た。

NMR (g法, CDC13):  $\delta$  1. 29 (3H, t,  $J=7.3$  Hz)、1. 46 (9H, s)、1. 77 (3H, t,  $J=2.6$  Hz)、2. 56-2. 77 (2H, m)、4. 18-4. 27 (2H, m)、4. 38 (1H, m)、5. 30 (1H, brs)

(2) Boc- $\alpha$ -(2-ブチニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Boc-DL- $\alpha$ -(2-ブチニル)グリシンエチルエステル 570mg  
(2.23mmol)のメタノール 6ml-水 2ml溶液に、水酸化リチウ  
ム1水和物 140mg (3.35mmol)を加えて、室温にて2時間攪拌し  
た。氷冷下に、2N塩酸で酸性にし、塩化メチレンで抽出後、無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、Boc-DL- $\alpha$ -(2-ブチニル)グ  
リシン 0.50g (定量的)を得た。

Boc-DL- $\alpha$ -(2-ブチニル)グリシン 123mg (0.541mm  
ol)、実施例89に従って得られたN-Me-Val-Tyr(3-tBu)  
-NH<sub>2</sub> 378mg (1.08mmol)、およびHOBT 146mg (1.  
08mmol)のDMF 4ml溶液に、氷冷下、DIC 0.13ml (0.  
811mmol)を加えた。室温にて終夜攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希  
釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸  
マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲル  
カラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア  
水=50:1:0.1)に付し、Boc- $\alpha$ -(2-ブチニル)グリシノイル-  
N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>を、低極性化合物として13  
8mgを、高極性化合物として59mgを得た。

(3)  $\alpha$ -(2-ブチニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

上記の低極性化合物 138mgおよび高極性化合物 59mgそれぞれを塩  
化メチレン 2mlの溶液とし、TFA 1mlを加えて、室温にて15分間攪  
拌した。減圧下に溶媒を留去して得られた残さを塩化メチレンで希釈し、飽和N  
aHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:1:0.1)に  
付し、 $\alpha$ -(2-ブチニル)グリシノイル-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>を、低極性化合物からは80mg、高極性化合物からは47mg  
得た。

## 低極性化合物

FAB-MS : 459 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.75 (3H, d, J=6.6 Hz)、0.90 (3H, d, J=6.6 Hz)、1.38 (9H, s)、1.77 (3H, s)、2.1-2.5 (6H, m)、2.74 (3H, s)、2.81 (1H, dd, J=9.9, 14.2 Hz)、3.18 (1H, dd, J=5.6, 14.2 Hz)、3.66 (1H, dd, J=5.0, 7.6 Hz)、4.47 (1H, d, J=11.2 Hz)、4.57 (1H, m)、5.66 (1H, brs)、6.26 (1H, brs)、6.47 (1H, d, J=7.3 Hz)、6.64 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.78 (1H, d, J=7.9 Hz)、7.05 (1H, s)

## 高極性化合物

FAB-MS : 459 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.78-0.96 (6H, m)、1.38 (6H, s)、1.39 (3H, s)、1.78 (3H, s)、2.30-2.45 (4H, m)、2.68 (2H, s)、2.92-3.13 (2H, m)、2.97 (1H, s)、3.48 (1H, dd, J=4.3, 9.2 Hz)、3.98 (7/10H, d, J=11.2 Hz)、4.42 (3/10H, d, J=11.2 Hz)、4.53-4.78 (1H, m)、5.52 (1H, brs)、6.14 (1H, brs)、6.62-6.70 (2H, m)、6.81 (3/10H, d, J=7.9 Hz)、6.90 (7/10H, d, J=7.9 Hz)、7.04 (7/10H, s)、7.10 (3/10H, s)、9.10 (1H, d, J=7.3 Hz)

## 25 実施例107

N-((S)-3-フェニルブチリル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

(S)-3-フェニル-n-酪酸 0.11ml (0.736mmol)、実施例89に従って得られたN-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

234 mg (0.670 mmol)、およびHOBT 99 mg (0.736 mmol)のDMF 3 ml溶液に、氷冷下、DIC 0.11 ml (0.736 mmol)を加えた。室温にて25時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸  
 5 マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲル  
 カラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア  
 水=50：1：0.1）に付し、N-((S)-3-フェニルブチリル)-N-  
 Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 259 mg (78%)を得た。

EI-MS: 496 (M<sup>+</sup>)

10 NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0.76 (3H, d, J=6.6 Hz)、  
 0.89 (3H, d, J=6.3 Hz)、1.27 (3H, d, J=6.9 Hz)、  
 1.34 (9H, s)、2.17-2.31 (1H, m)、2.38-2.5  
 7 (2H, m)、2.72 (3H, s)、2.81 (1H, dd, J=8.2,  
 14.2 Hz)、2.96 (1H, dd, J=6.3, 14.2 Hz)、3.3  
 15 4 (1H, m)、4.46 (1H, d, J=11.2 Hz)、4.56 (1H,  
 m)、5.50 (1H, s)、5.59 (1H, brs)、6.00 (1H,  
 brs)、6.45 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.66 (1H, d, J=  
 7.6 Hz)、6.78 (1H, dd, J=1.7, 7.9 Hz)、7.05  
 (1H, d, J=1.7 Hz)、7.20-7.36 (5H, m)

20

#### 実施例108

N-((R)-3-フェニルブチリル)-N-Me-Val-Tyr(3-t  
 Bu)-NH<sub>2</sub>

(R)-3-フェニル-n-酪酸 0.085 ml (0.558 mmol)、  
 25 実施例89に従って得られたN-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>  
 150 mg (0.429 mmol)、およびHOBT 75 mg (0.55  
 8 mmol)のDMF 3 ml溶液に、氷冷下、DIC 0.087 ml (0.  
 558 mmol)を加えた。室温にて25時間攪拌した後、反応液を酢酸エチル  
 で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水



硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカ  
 ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモ  
 ニア水＝50：1：0.1）に付し、N-（（R）-3-フェニルブチル）-  
 N-Me-Val-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 186mg（87%）を得  
 5 た。

EI-MS：497（M<sup>+</sup>+1）

NMR（g法、CDCl<sub>3</sub>）： $\delta$  0.51（3H, d, J=6.6Hz）、  
 0.82（3H, d, J=6.6Hz）、1.31（3H, d, J=7.3Hz）  
 、1.38（9H, s）、2.04-2.23（1H, m）、2.38（1H,  
 10 dd, J=7.3, 14.8Hz）、2.65（1H, dd, J=7.6, 14.  
 8Hz）、2.73（3H, s）、2.90（1H, dd, J=7.9, 14.  
 2Hz）、3.00（1H, dd, J=6.3, 14.2Hz）、3.30（1  
 H, m）、4.36（1H, d, J=10.9Hz）、4.60（1H, m）、  
 5.67（1H, brs）、5.99（1H, brs）、6.15（1H, br  
 15 s）、6.63（1H, d, J=8.3Hz）、6.76（1H, d, J=7.  
 9Hz）、6.82（1H, d, J=7.9Hz）、7.07（1H, s）、7.  
 17-7.29（5H, m）

#### 実施例109

20 N-（ $\beta$ -アミノヒドロシンナモイル）-N-Me-Val-Tyr（3-t  
 Bu）-NH<sub>2</sub>

$\beta$ -アミノヒドロ桂皮酸 0.67g（4.05mmol）、炭酸ナトリウム  
 0.45g（4.26mmol）、2N NaOH水溶液 2.5ml、水 8  
 ml、およびジオキサン 8mlの混合物に、氷冷下、二炭酸ジtertブチル  
 25 0.93g（4.26mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。氷冷下、  
 濃塩酸を加えて酸性にし、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで  
 乾燥、減圧下に溶媒を留去し、N-Boc- $\beta$ -アミノヒドロ桂皮酸 1.14  
 gを得た。

N-Boc- $\beta$ -アミノヒドロ桂皮酸 0.27g（1.03mmol）、実

施例 89 に従って得られた  $N\text{-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  0.24 g (0.687 mmol)、および HOBt 0.23 g (1.72 mmol) の DMF 5 ml 溶液に、氷冷下、DIC 0.27 ml (1.72 mmol) を加えた。室温にて 1 日間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、  
5 飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 60 : 1 : 0.1) に付し、 $N\text{-(N-Boc-}\beta\text{-アミノヒドロシンナモイル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  291 mg (71%) を  
10 得た。

$N\text{-(N-Boc-}\beta\text{-アミノヒドロシンナモイル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  285 mg を塩化メチレン 2 ml の溶液とし、TFA 1 ml を加えて、室温にて 15 分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去して得られた残さを塩化メチレンで希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。得  
15 られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 20 : 1 : 0.1) に付し、 $N\text{-(}\beta\text{-アミノヒドロシンナモイル)-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  197 mg (83%) を得た。

FAB-MS : 497 ( $M+H^+$ )

20

#### 実施例 110

$N\text{-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-Phg-Tyr(3-tBu)-NH}_2$

$\text{Phg-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  120 mg (0.325 mmol)  
25 および Z-フェニルアラニナル (J. Org. Chem., 57, 28 (1992)) 112 mg (0.396 mmol) の MeCN 3 ml 溶液に、氷冷下、酢酸 0.1 ml および 水素化シアノホウ素ナトリウム 41.5 mg (0.661 mmol) を加え、2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル抽出し、水で洗浄、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで

乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール＝20：1）に付し、N-（2-ベンゾキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピル）-Phg-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 187mg（89％）を得た。

- 5 N-（2-ベンゾキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピル）-Phg-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 40.0mg（0.0664mmol）のメタノール 1ml 溶液に、10％パラジウム炭素 15.0mgを加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝10：1：0.1）に付し、N-（2-アミノ-3-フェニルプロピル）-Phg-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 29.0mg（92％）を得た。

EI-MS：503（M<sup>+</sup>+1）

- NMR（g法、CDCl<sub>3</sub>）：δ 1.36（9H, s）、2.20-3.05（7H, m）、3.47（1H, s）4.08（1H, d, J=4.6Hz）、4.54-4.72（1H, m）、5.56（1H, brs）、6.56（1H, d, J=7.9Hz）、6.81（1H, d, J=7.9Hz）、7.02-7.30（11H, m）、8.01（1H, d, J=8.4Hz）

## 20 実施例111

N-（2-アミノ-3-フェニルプロピル）-N-Me-Phg-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub>

- N-（2-ベンゾキシカルボニルアミノ-3-フェニルプロピル）-Phg-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 60.0mg（0.0943mmol）のMeCN 1ml 溶液に、氷冷下、35％ホルムアルデヒド液 0.081ml（0.94mmol）、酢酸 0.1ml、水素化シアノホウ素ナトリウム 18.7mg（0.283mmol）を加え、2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをメタノール 1ml 溶液とし、

パラジウム炭素 15.0 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて3日間攪拌した。  
 濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラ  
 フィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝10：1：0.  
 1）に付し、N-（2-アミノ-3-フェニルプロピル）-N-Me-Phg-  
 5 Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub> 29.7 mg（61%）を得た。

FAB-MS：517（M+H<sup>+</sup>）

NMR（g法、CDCl<sub>3</sub>）：δ 1.38（9H, s）、2.07（2H,  
 s）、2.16-3.20（7H, m）、3.47（3H, s）、4.13（1  
 H, s）、4.60-4.80（1H, m）、5.46-5.60（1H, m）、  
 10 6.52-7.32（13H, m）、8.15（1H, d、J=7.9 Hz）

#### 実施例112

N-（フェニルピルビノイル）-N-Me-Val-Tyr（3-tBu）-  
 NH<sub>2</sub>

15 フェニルピルビン酸 179 mg（1.09 mmol）の塩化メチレン 2 ml  
 溶液に、塩化チオニル 0.079 ml（1.1 mmol）を加え、60度にて1時間加熱攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さを塩化メチレン  
 2 ml 溶液とし、氷冷下、N-Me-Val-Tyr（3-tBu）-NH<sub>2</sub>  
 190 mg（0.544 mmol）およびトリエチルアミン 0.152 ml  
 20 （1.09 mmol）を加えた。室温にて2時間攪拌後、反応液に水を加え、ク  
 ロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥  
 後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 塩化メチレン：メタノール：アンモニア水＝20：1：0.1）  
 に付し、N-（フェニルピルビノイル）-N-Me-Val-Tyr（3-t  
 25 Bu）-NH<sub>2</sub> 50.7 mg（19%）を得た。

NMR（g法、CDCl<sub>3</sub>）：δ 0.97（3H, d, J=6.6 Hz）、  
 0.99（3H, d, J=6.6 Hz）、1.37（9H, s）、2.30-2.  
 52（1H, m）、2.85（3H, s）、2.92-3.16（2H, m）、  
 4.53（1H, d, J=10.9 Hz）、4.63（1H, dd, J=7.3,

7. 3 Hz)、5. 46 (2H, brs)、5. 84 (1H, brs)、6. 5  
 9 (1H, d, J=7. 9 Hz)、6. 95 (1H, d, J=6. 9 Hz)、7.  
 12 (1H, s)、7. 44 (2H, t, J=7. 6 Hz)、7. 60-7. 7  
 0 (1H, m)、7. 95 (2H, d, J=7. 6 Hz)

5

### 実施例 113

N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>  
 Boc-N-フェニル-Gly 108 mg (0. 430 mmol) の THF  
 1 ml 溶液に、-15 度で、N-メチルモルホリン 0. 048 ml (0. 4  
 10 4 mmol)、クロロ炭酸イソブチル 0. 056 ml (0. 43 mmol)、  
 N-Me-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 100 mg (0. 287 m  
 mol) の DMF 1 ml 溶液およびトリエチルアミン 0. 060 ml (0.  
 43 mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈  
 し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、飽和食塩水で洗浄した。有機層  
 15 を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲ  
 ルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:1)  
 に付し、Boc-N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr (3-tB  
 u)-NH<sub>2</sub> 139 mg (83%) を得た。

Boc-N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr (3-tBu)-  
 20 NH<sub>2</sub> 130 mg (0. 223 mmol) の塩化メチレン 1 ml 溶液に、T  
 FA 1 ml を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得ら  
 れた残さを塩化メチレンに溶解し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、飽和食塩水  
 で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得ら  
 れた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム:メ  
 25 タノール:アンモニア水=10:1:0. 1) に付し、N-フェニル-Gly-N-  
 Me-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 69. 7 mg (65%) を  
 得た。

FAB-MS: 483 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0. 78 (3H, d, J=6. 6 Hz)、

0.94 (3H, d,  $J=6.3$  Hz)、1.35 (9H, s)、2.16-2.36 (1H, m)、2.66 (3H, s)、2.78 (1H, dd,  $J=10.2, 14.2$  Hz)、3.13 (1H, dd,  $J=5.5, 14.2$  Hz)、3.42 (1H, d,  $J=16.5$  Hz)、3.74 (1H, d,  $J=16.5$  Hz)、4.48-4.64 (2H, m)、4.86 (1H, brs)、5.39 (1H, brs)、6.07 (1H, brs)、6.27 (1H, d,  $J=8.3$  Hz)、6.34 (1H, d,  $J=7.2$  Hz)、6.67 (2H, d,  $J=8.3$  Hz)、6.74-6.84 (1H, m)、7.05 (1H, s)、7.24-7.30 (1H, m)

10

## 実施例114

N-Me-N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>

Z-N-フェニル-Gly 184mg (0.646mmol) のTHF 2ml 溶液に、氷冷下、NMM 0.071ml (0.65mmol)、クロロ炭酸イソブチル 0.084ml (0.65mmol)、N-Me-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 150mg (0.430mmol) のDMF 2ml 溶液およびトリエチルアミン 0.090ml (0.65mmol) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄、水で洗浄、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1) に付し、Z-N-(フェニル)-Gly-N-Me-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 186mg (70%) を得た。

Z-N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 180mg (0.292mmol) のメタノール 2ml 溶液に、10%パラジウム炭素 100mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液に35%ホルムアルデヒド 0.50ml (5.83mmol) を加え、水素雰囲気下、室温にてさらに3時間攪拌した。濾過後、濾液に水を加えクロロホル

ムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=2：1）に付し、N-Me-N-フェニル-Gly-N-Me-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 32.0mg (2  
5 2%)を得た。

FAB-MS : 497 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.78 (3H, d, J=6.9Hz)、  
0.88 (3H, d, J=6.3Hz)、1.37 (9H, s)、2.18-2.  
36 (1H, m)、2.63 (1H, d, J=4.6Hz)、2.84 (3H,  
10 s)、2.88-2.96 (1H, m)、2.99 (3H, s)、3.92 (1  
H, d, J=16.5Hz)、4.06 (1H, d, J=16.5Hz)、4.  
12 (1H, d, J=7.3Hz)、4.62 (1H, dd, J=6.6, 7.  
9Hz)、5.35 (2H, brs)、5.92 (1H, brs)、6.56  
(1H, d, J=7.9Hz)、6.64 (2H, d, J=7.9Hz)、6.  
15 74 (1H, t, J=7.9Hz)、6.82 (1H, d, 7.9Hz)、7.  
08 (1H, s)、7.21 (2H, t, J=7.9Hz)、7.35 (1H,  
d, J=4.0Hz)

#### 実施例115

20 N-(3-フェニルブチル)-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>  
Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 330mg (0.985mmol)  
およびフェニルブチルアルデヒド 146mg (0.986mmol) のMeCN  
2ml溶液に、氷冷下、酢酸 0.1mlおよび水素化シアノホウ素ナトリ  
ウム 124mg (1.97mmol)を加え、室温にて3時間攪拌した。反応  
25 液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マ  
グネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=10：1）に付し、  
N-(3-フェニルブチル)-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 236  
mg (51%)を得た。

FAB-MS : 468 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDC13) :  $\delta$  0.57 (4/3H, d, J=6.9Hz) 、0.62 (5/3H, d, J=6.9Hz) 、0.75 (4/3H, d, J=6.6Hz) 、0.62 (5/3H, d, J=6.6Hz) 、1.23 (3H, d, J=6.9Hz) 、1.38 (9H, s) 、1.56-1.76 (2H, m) 、1.86-2.02 (1H, m) 、2.20-2.32 (1H, m) 、2.36 (4/9H, d, J=6.9Hz) 、2.39 (5/9H, d, J=6.9Hz) 、2.64-2.74 (1H, m) 、2.76 (1H, d, J=4.3Hz) 、2.94-3.08 (2H, m) 、4.50-4.64 (1H, m) 、5.10-5.28 (1H, m) 、5.88 (5/9H, brs) 、6.00 (4/9H, brs) 、6.59 (1H, d, J=7.9Hz) 、6.93 (1H, d, J=7.9Hz) 、7.06 (1H, s) 、7.10-7.36 (5H, m) 、7.64-7.76 (1H, m)

# 15 実施例116

N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル)-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>

Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 106mg (0.316mmol) およびZ-フェニルアラニナル 90.0mg (0.318mmol) のTHF 2ml溶液に、氷冷下、硫酸マグネシウム 300mgおよび水素化シアノホウ素ナトリウム 40.0mg (0.637mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。濾過後、濾液に水を加えてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=20:1)に付し、N-[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 95.7mg (50%)を得た。

N-[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub> 94.1mg (0.156mmol)のメ



タノール 2 ml 溶液に、パラジウム炭素 50.0 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1）に付し、N-（2-アミノ-3-フェニルプロピル）-Val-Tyr（3-*t*Bu）-NH<sub>2</sub> 47.0 mg（64%）を得た。

FAB-MS : 469 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g 法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0.75 (3H, d, J = 6.9 Hz)、0.87 (3H, d, J = 6.9 Hz)、1.38 (9H, s)、1.90-2.08 (1H, m)、2.38-2.54 (3H, m)、2.66-2.78 (1H, m)、2.81 (1H, d, J = 4.6 Hz)、2.92-3.08 (2H, m)、4.60-4.72 (1H, m)、5.20-5.36 (1H, m)、6.55 (1H, br s)、6.61 (1H, d, J = 7.9 Hz)、6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz)、7.07 (1H, s)、7.13 (2H, d, J = 6.9 Hz)、7.16-7.36 (3H, m)、7.74 (1H, d, J = 8.2 Hz)

#### 実施例 117

2-[(2-アミノ-3-フェニルプロピル)アミノ]-N-[2-アミノ-1-[(3-*tert*ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-3-メチルブタナミド

(1) N-[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-1-[(3-*tert*ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-2-(*tert*ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタナミドの合成

Tyr(3-*t*Bu)-OMe 2.00 g (7.97 mmol) の 1,4-ジオキサン 15 ml、水 15 ml の混合溶液に、氷冷下、炭酸ナトリウム 929 mg (8.76 mmol) および二炭酸ジ-*tert*ブチル 1.91 g (8.75 mmol) を加えて 2 時間攪拌した。氷冷下、飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをエタノール 20 ml、TH

F 20 ml の混合溶液とし、氷冷下、水素化ホウ素リチウム 520 mg (23.9 mmol) を加え、4 時間攪拌した。反応液に 2 N HCl 水を加え、クロロホルムで抽出、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) に付し、[1-[(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル 2.26 g (88%) を得た。

[1-[(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-ヒドロキシエチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル 2.26 g (7.00 mmol) の THF 25 ml 溶液に、氷冷下、トリフェニルホスフィン 3.67 g (14.0 mmol)、フタルイミド 2.06 g (14.0 mmol) およびジイソプロピルアゾジカルボキシレート 2.76 ml (14.0 mmol) を加え、1 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、[1-[(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルを含む混合物を得た。

この [1-[(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロイソインドール-2-イル)エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステルを含む混合物のメタノール 15 ml 溶液にヒドラジン 1 水和物 2 ml を加え、室温にて 4 時間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 10 : 1 : 0.1) に付し、[2-アミノ-1-[(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル 1.55 g (69%) を得た。

[2-アミノ-1-[(3-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]カルバミド酸 tert-ブチルエステル 1.53 g (4.75 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液に、トリエチルアミン 0.725 ml

(5.23 mmol) およびクロロ炭酸ベンジル 0.746 ml (5.23 mmol) を加え、15分間攪拌した。氷冷下、飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加え塩化メチレンで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー

- 5 (展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1) に付し、[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]カルバミド酸tertブチルエステル 1.78 g (82%) を得た。

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.39 (9H, s)、1.40 (9H, s)、2.60-2.80 (2H, m)、3.08-3.38 (2H, m)、3.80-3.94 (1H, m)、4.58-4.72 (1H, m)、5.10 (2H, s)、5.28 (1H, brs)、6.59 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.85 (1H, d, J=7.9 Hz)、7.02 (1H, s)、7.34 (5H, brs)

15

- [2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]カルバミド酸tertブチルエステル 402 mg (0.882 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液にTFA 2 mlを加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、得られた残さをDMF 3 mlに溶解し、氷冷下、Boc-Val 287 mg (1.32 mmol)、HOBT 179 mg (1.32 mmol)、DMAP 162 mg (1.33 mmol) およびWSCl $\cdot$ HCl 254 mg (1.32 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄、水で洗浄、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1) に付し、N-[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-2-(tertブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタナミド 363 mg (74%) を得た。
- 20
- 25

(2) 2-[(2-アミノ-3-フェニルプロピル)アミノ]-N-[2-アミノ-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-3-メチルブタナミドの合成

- N-[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-2-(tertブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタナミド 436 mg (0.786 mmol) の塩化メチレン 2 ml 溶液に、TFA 2 ml を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液を減圧下に留去し、氷冷下、残さに飽和NaHCO<sub>3</sub>水を加えてクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをMeCN 3 ml 溶液とし、氷冷下、Z-フェニルアラニナール 245 mg (0.866 mmol)、酢酸 0.1 ml および水素化シアノホウ素ナトリウム 98.8 mg (1.57 mmol) を加え、3時間攪拌した。水を加えてクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：1）に付し、N-[2-ベンゾキシカルボニルアミノ-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-2-[[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミノ]-3-メチルブタナミド 282 mg (50%) を得た。
- N-[2-ベンゾキシカルボニルアミノ-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-2-[[2-(ベンゾキシカルボニルアミノ)-3-フェニルプロピル]アミノ]-3-メチルブタナミド 132 mg (0.183 mmol) のメタノール 2 ml 溶液に10%パラジウム炭素 80 mg を加え、水素雰囲気下、室温にて2日間攪拌した。濾過後、減圧下に濾液を濃縮し、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=10：1：0.1）に付し、2-[(2-アミノ-3-フェニルプロピル)アミノ]-N-[2-アミノ-1-[(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)メチル]エチル]-3-メ

チルブタナミド 24. 2 mg (29%) を得た。

FAB-MS : 455 (M+H<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  0. 70 (3H, dd, J=2. 0, 6. 6 Hz)、0. 84 (3H, d, J=6. 9 Hz)、1. 37 (9H, s)、1. 98-2. 04 (1H, m)、2. 24-2. 86 (9H, m)、2. 94-3. 12 (1H, m)、4. 10-4. 26 (1H, m)、6. 62 (1H, d, J=7. 9 Hz)、6. 87 (1H, d, J=7. 9 Hz)、7. 00 (1H, s)、7. 12-7. 34 (5H, m)

10 実施例 118

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニノイルアミノ)ブタナミド

(1) Z-N, O-ジベンジル-Tyr(3-tBu)-OMe の合成

15 Z-Tyr(3-tBu)-OMe 3. 0 g (7. 78 mmol) の DMF 20 ml 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム 0. 68 g (17. 1 mmol) を加えて15分間攪拌後、ベンジルブロミド 2. 3 ml (19. 5 mmol) を加えた。3時間攪拌後、反応液に飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、  
20 減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:5)に付し、Z-N, O-ジベンジル-Tyr(3-tBu)-OMe 4. 14 g (94%) を得た。

(2) N-ベンジル-2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-1-メチル-N-(ベンジルオキシカルボニル)エチルアミンの合成

25 Z-N, O-ジベンジル-Tyr(3-tBu)-OMe 4. 14 g (7. 32 mmol) のエタノール 36 ml-THF 6 ml 溶液に、氷冷下、2M 水素化ホウ素リチウム-THF 溶液 11. 0 ml (22. 0 mmol) を加えて、室温にて終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化

メチレン 50 ml の溶液とし、氷冷下、トリエチルアミン 2.0 ml (14.4 mmol)、続いてメタンスルホニルクロリド 0.72 ml (9.36 mmol)を加えて、30分間攪拌した。反応液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをTHF 10 ml の溶液とし、1 M水素化トリエチルホウ素リチウム-THF溶液 28.0 ml (28.0 mmol)を加えた。3時間攪拌した後、氷冷下に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル：n-ヘキサン=1：5）に付し、N-ベンジル-2-（4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル）-1-メチル-N-（ベンジルオキシカルボニル）エチルアミン 2.35 g (61%)を得た。

(3) 2-（3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル）-1-メチルエチルアミンの合成

N-ベンジル-2-（4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル）-1-メチル-N-（ベンジルオキシカルボニル）エチルアミン 2.35 g (4.50 mmol) および20%水酸化パラジウム-炭素触媒 0.50 gのメタノール 30 ml 懸濁液を、水素雰囲気下、終夜攪拌した。触媒を濾別した後、減圧下に溶媒を留去し、2-（3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル）-1-メチルエチルアミン 0.90 g (96%)を得た。

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.16 (3H, d, J=6.6 Hz)、1.39 (9H, s)、2.45 (1H, dd, J=4.9, 13.3 Hz)、2.69 (1H, dd, J=4.9, 13.3 Hz)、3.15 (1H, m)、3.5 (2H, brs)、6.58 (1H, d, J=7.9 Hz)、6.83 (1H, dd, J=1.6, 7.9 Hz)、7.03 (1H, d, J=1.6 Hz)

(4) N-[2-（3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル）-1-メチルエチル]-3-メチル-2-（メチルアミノ）ブタナミドの合成

2-（3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル）-1-メチルエチルアミン 0.31 g (1.50 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 0.4

- 0 g (1.50 mmol)、およびHOBT 0.30 g (2.25 mmol)のDMF 5 ml溶液に、氷冷下、DIC 0.35 ml (2.25 mmol)を加えた。室温にて2時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=125：1）に付し、2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチルブタナミド 0.55 g (81%)を得た。
- 10 2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチルブタナミド 0.54 g (1.19 mmol) および20%水酸化パラジウム-炭素触媒 0.10 gのメタノール 8 ml懸濁液を、水素雰囲気下、2時間攪拌した。触媒を濾別した後、減圧下に溶媒を留去し、N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタナミド 0.36 g (95%)を得た。
- 15 (5) N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニノイルアミノ)ブタナミド
- 20 N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタナミド 0.36 g (1.12 mmol)、Boc-Phe-OH 0.75 g (2.81 mmol)、およびHOBT 0.38 g (2.81 mmol)のDMF 5 ml溶液に、氷冷下、DIC 0.44 ml (2.81 mmol)を加えた。室温にて2.5日間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール=80：1）に付し、N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-[N-(N-Boc-フェ
- 25

ニルアラニノイル) - N-メチルアミノ] - 3-メチルブタナミド 333mg  
(52%)を得た。

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-[N-(N-Boc-フェニルアラニノイル)-N-メチルアミノ]  
5 -3-メチルブタナミド 333mgを塩化メチレン 4mlの溶液とし、TFA 2mlを加えて、室温にて10分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去して得られた残さを塩化メチレンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール:アンモニア水=75:1:0.1)に付し、N-[2-(3-tert  
10 ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニノイルアミノ)ブタナミド 164mg  
(60%)を得た。

EI-MS: 468 (M<sup>+</sup>+1)

NMR (g法、CDC13):  $\delta$  0.72 (3/2H, d, J=6.6Hz)  
15 、0.81 (3/2H, d, J=6.6Hz)、0.93 (3/2H, d, J=6.6Hz)、0.94 (3/2H, d, J=6.3Hz)、1.07 (3/2H, d, J=6.6Hz)、1.08 (3/2H, d, J=6.6Hz)、1.37 (4H, s)、1.40 (5H, s)、2.23-2.42 (1H, m)、2.43-2.90 (3H, m)、2.75 (5/3H, s)、2.84 (4/  
20 3H, s)、3.19 (1/2H, dd, J=4.3, 13.8Hz)、3.62 (1/2H, m)、3.82-3.88 (1H, m)、4.23 (1H, m)、4.47 (2/5H, d, J=10.9Hz)、6.00 (3/5H, d, J=8.2Hz)、6.61 (2/5H, d, J=7.9Hz)、6.66 (3/5H, dd, J=2.0, 7.9Hz)、6.77 (3/5H, d, J=7.9  
25 Hz)、6.83 (2/5H, dd, J=2.0, 7.9Hz)、6.99 (3/5H, d, J=2.0Hz)、7.05 (2/5H, d, J=2.0Hz)、7.1-7.4 (7H, m)、8.22 (3/5H, d, J=8.3Hz)

#### 実施例119

Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>



(1) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-OMeの合成

Z-N-Me-Val-OH 3.25 g、N-Me-Tyr (3-tBu)-OMe 2.2 g、HOBT 1.88 gのDMF 30 ml溶液に、氷冷下  
5 DIC 1.9 mlを加え、室温にて23時間攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1）に付し、Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-OMe 1.  
10 96 g (47%)を得た。

(2) Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-OMe 1.96 g、1,4-ジオキサン 40 mlの溶液に、室温下、2N NaOH 5 mlを加え、2時間攪拌した。反応液を希塩酸でpH 3に調節し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去して得たZ-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-OHのTHF 20 ml溶液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル 0.40 ml、NMM 0.46 mlを加え、15分間攪拌した。続いてアンモニアガスを5分間吹き込んだ。反応液を減圧下に溶媒を留去して、析出した塩を濾去し、酢酸エチルで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：酢酸エチル=2：3）に付し、Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 1.17 g (61%)を得た。

25 (3) N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub>の合成

Z-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu)-NH<sub>2</sub> 1.17 g、20%水酸化パラジウム炭素 0.24 gのメタノール 20 ml混合物を室温下、水素雰囲気下、1時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（展開溶媒 クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝１００：１０：１）に付し、 $\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  609mg（７１％）を得た。

5 (4)  $\text{Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  の合成

$\text{Z-Phe-OH}$  742mgのTHF 3ml溶液に氷冷下、クロロ炭酸イソブチル 0.32ml、NMM 0.27mlを加え、15分間攪拌した。続いて $\text{N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  600mgのTHF 3ml溶液を加え、室温下10時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 n-ヘキサン：アセトン＝３：２）に付し、 $\text{Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  611mg（５８％）を得た。

15 (5)  $\text{Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  の合成

$\text{Z-Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  610mg、１０％パラジウム炭素 100mgのメタノール 15ml混合物を室温下、水素雰囲気下、17時間攪拌した。反応液を濾過し、メタノールで洗浄した。減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 酢酸エチル）に付し、 $\text{Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr(3-tBu)-NH}_2$  431mg（８９％）を得た。

EI-MS: 511 ( $\text{M}^+ + 1$ )

25 NMR (g法、 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.50 (9/10H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ )、0.75 (9/10H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ )、0.79 (21/10H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ )、0.93 (21/10H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ )、1.34 (63/10H, s)、1.39 (27/10H, s)、2.15-2.99 (46/10H, m)、2.46 (21/10H, s)、2.78 (21/10H, s)、3.02 (9/10H, s)、3.03 (9/10H, s)、3.

15 (7/10H, dd, J=14.9, 5.9Hz)、3.33 (3/10H, dd, J=13.9, 6.9Hz)、3.72 (7/10H, dd, J=8.9, 5.0Hz)、3.91 (3/10H, dd, J=8.1, 5.1Hz)、4.92 (3/10H, d, J=10.9Hz)、5.02-5.09 (14/10H, m)、5.29 (7/10H, brs)、5.49 (7/10H, dd, J=10.7, 5.8Hz)、5.98 (7/10H, brs)、6.32 (7/10H, d, J=7.9Hz)、6.60-6.67 (6/10H, m)、6.72 (7/10H, dd, J=7.9, 2.0Hz)、6.97 (3/10H, dd, J=7.9, 2.0Hz)、7.10-7.39 (67/10H, m)

10

### 実施例120

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-[N-メチル-N-(N-Me-フェニルアラニノイル)アミノ]ブタナミド

15 N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタナミド 115mg (0.359mmol)、Boc-N-Me-Phe-OH 170mg (0.610mmol)の塩化メチレン 1.5ml溶液に、氷冷下、BOP 318mg (0.718mmol)、続いてTEA 0.10ml (0.718mmol)を加えた。室温にて2日間攪拌した後、反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 クロロホルム:メタノール=150:1)に付し、N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-[N-(N-Boc-N-Me-フェニルアラニノイル)-N-メチルアミノ]-3-メチルブタナミド 149mg (71%)を得た。

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-2-[N-(N-Boc-N-Me-フェニルアラニノイル)-N-メチルアミノ]-3-メチルブタナミド 145mgを塩化メチレン 2mlの溶

液とし、TFA 1 mlを加えて、室温にて15分間攪拌した。減圧下に溶媒を  
 留去して得られた残さを塩化メチレンで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄  
 した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒 クロロ  
 ホルム：メタノール：アンモニア水＝80：1：0.1）に付し、N-[2-  
 5 (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-3  
 -メチル-2-[N-メチル-N-(N-Me-フェニルアラニノイル)アミ  
 ノ]ブタナミド 86mg (72%)を得た。

EI-MS: 481 (M<sup>+</sup>)

NMR (g法、CDCl<sub>3</sub>): δ 0.52 (1H, d, J=6.6 Hz)、  
 10 0.78 (2H, d, J=6.6 Hz)、0.93 (3H, d, J=6.3 Hz)  
 、1.08 (1H, d, J=6.6 Hz)、1.13 (2H, d, J=6.6 Hz)  
 z)、1.36 (5H, s)、1.39 (4H, s)、2.1-2.3 (1H,  
 m)、2.25 (2H, s)、2.32 (1H, s)、2.5-2.9 (3H,  
 m)、2.59 (2H, s)、2.62 (1H, s)、3.08 (1/2H, d,  
 15 J=6.6 Hz)、3.58 (1/2H, t, J=6.3 Hz)、3.65-3.  
 73 (1/2H, m)、4.07-4.25 (3/5H, m)、4.46 (2/  
 5H, d, J=11.2 Hz)、5.62 (1/2H, brs)、6.06  
 (1/2H, d, J=8.3 Hz)、6.59-6.64 (1H, m)、6.7  
 5-6.94 (1H, m)、7.01-7.12 (1H, m)、7.2-7.4  
 20 (6H, m)、8.18 (1/2H, d, J=8.3 Hz)

#### 実施例121

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエ  
 チル]-N-Me-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニノイ  
 25 ルアミノ)ブタナミド

(1) 2-(4-ベンジルオキシ-3-tertブチルフェニル)-N-(ベン  
 ジルオキシカルボニル)-N-Me-1-メチルエチルアミンの合成

実施例91に従って得られたZ-N-Me-Phe(3-tBu-4-ベンジ  
 ルオキシ)-OMe 1.60g (3.27mmol)のエタノール 18ml

- THF 3 ml 溶液に、氷冷下、2 M水素化ホウ素リチウム—THF 溶液 4.9 ml (9.80 mmol) を加えて、室温にて終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残さを塩化メチレン 15 ml の溶液とし、氷冷下、
- 5 トリエチルアミン 0.88 ml (6.32 mmol)、続いてメタンスルホンクロリド 0.27 ml (3.47 mmol) を加えて、30 分間攪拌した。反応液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 2) に付し、メシラート
- 10 0.88 g (50%、2 工程) を得た。このメシラート 0.88 g (1.62 mmol) の THF 5 ml の溶液に、1 M 水素化トリエチルホウ素リチウム—THF 溶液 5.8 ml (5.8 mmol) を加えた。1.5 時間攪拌した後、氷冷下に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマト
- 15 グラフィー (展開溶媒 酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 5) に付し、2-(4-ベンジルオキシ-3-tert ブチルフェニル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-Me-1-メチルエチルアミン 0.50 g (68%) を得た。

- (2) 2-(3-tert ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-Me-1-メチルエチルアミンの合成
- 20

- 2-(4-ベンジルオキシ-3-tert ブチルフェニル)-N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-Me-1-メチルエチルアミン 0.49 g (1.09 mmol) および 20% 水酸化パラジウム—炭素触媒 0.10 g のメタノール 5 ml 懸濁液を、水素雰囲気下、2.5 時間攪拌した。触媒を濾別した後、
- 25 減圧下に溶媒を留去し、2-(3-tert ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-Me-1-メチルエチルアミン 0.23 g (96%) を得た。

NMR (g 法、CDCl<sub>3</sub>) :  $\delta$  1.12 (3H, d, J = 6.3 Hz)、1.38 (9H, s)、2.42 (s, 3H)、2.64 (2H, d, J = 6.6 Hz)、2.75–2.90 (1H, m)、6.55 (1H, d, J = 7.9

Hz)、6.84 (1H, dd,  $J=1.6, 7.9$  Hz)、7.04 (1H, d,  $J=1.6$  Hz)

(3) N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-N-Me-3-メチル-2-メチルアミノブタナミドの合成

5 2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-N-Me-1-メチルエチルアミン 0.22 g (0.994 mmol)、Z-N-Me-Val-OH 0.55 mg (2.09 mmol)、およびHOBT 0.30 g (1.99 mmol)のDMF 3 ml溶液に、氷冷下、DIC 0.31 ml (1.99 mmol)を加えた。室温にて38時間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで  
10 希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]  
15 -N-Me-3-メチルブタナミド 155 mg (33%)を得た。

2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-メチルアミノ]-N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-N-Me-3-メチルブタナミド 150 mg (0.320 mmol)および20%水酸化パラジウム-炭素触媒 0.02 gのメタノール 2 ml懸濁液を、水  
20 素雰囲気下、3時間攪拌した。触媒を濾別した後、減圧下に溶媒を留去し、N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-N-Me-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタナミド 97 mg (92%)を得た。

(4) N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-N-Me-3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラ  
25 ニノイルアミノ)ブタナミドの合成

N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-N-Me-3-メチル-2-(メチルアミノ)ブタナミド 93 mg (0.278 mmol)、Boc-Phe-OH 125 mg (0.473 mmol)

- o 1) の塩化メチレン 1. 5 ml 溶液に、氷冷下、BOP 246 mg (0. 556 mmol)、続いて TEA 0. 077 ml (0. 556 mmol) を加えた。室温にて 2. 5 日間攪拌した後、反応液を塩化メチレンで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した後、
- 5 得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール = 150 : 1) に付し、N- [2- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] -2- [N- (N-Boc-フェニルアラニノイル) -N-メチルアミノ] -N-Me-3-メチルブタナミド 108 mg (67%) を得た。
- 10 N- [2- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] -2- [N- (N-Boc-フェニルアラニノイル) -N-メチルアミノ] -N-Me-3-メチルブタナミド 108 mg を塩化メチレン 2 ml の溶液とし、TFA 1 ml を加えて、室温にて 15 分間攪拌した。減圧下に溶媒を留去して得られた残さを塩化メチレンで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で洗浄し
- 15 た。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 60 : 1 : 0. 1) に付し、N- [2- (3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] -N-Me-3-メチル-2- (N-メチル-N-フェニルアラニノイルアミノ) ブタナミド 71 mg (80%) を得た。
- 20 EI-MS : 481 (M<sup>+</sup>)
- NMR (g 法、CDC13) :  $\delta$  0. 41 (3H, d, J=6. 6 Hz)、0. 74 (3H, d, J=6. 6 Hz)、1. 08 (3H, d, J=6. 6 Hz)、1. 36 (9H, s)、2. 07-2. 24 (1H, m)、2. 55-2. 76 (2H, m)、2. 81 (3H, s)、2. 86-3. 00 (2H, m)、2. 90 (3H, s)、3. 94 (1H, t, J=6. 6 Hz)、4. 94 (1H, d, J=10. 9 Hz)、5. 02-5. 11 (1H, m)、6. 61 (1H, d, J=8. 3 Hz)、6. 89 (1H, dd, J=2. 0, 7. 9 Hz)、7. 00 (1H, d, J=1. 7 Hz)、7. 10-7. 35 (6H, m)
- 25

## 試験例 1

## モチリン受容体結合試験

- モチリン受容体結合試験は次の方法で行った [Bormans et al., Regul. Peptides, 15, 143 (1986)]。屠殺したウサギより十二指腸を摘出し、粘膜を剥離後、50mM Tris-HCl 緩衝液中で homogenize して受容体試料とした。受容体試料を  $^{125}$ Iモチリン 25 pM と共にインキュベートした後に、受容体に結合した放射活性を測定した。インキュベート液中に薬物の代わりに DMSO (1%) を添加した際の放射活性から、大過剰のモチリン ( $10^{-7}$ M) を添加した際の放射活性を引いた差を特異的結合とした。薬物の活性は特異的結合を 50% に減少させる濃度 ( $IC_{50}$ , nM) で表した。結果を表 C-1 に示す。

## 試験例 2

## ウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用

- モチリンによるウサギ摘出十二指腸縦走筋標本の収縮に対する作用を次の方法で調べた。屠殺したウサギより摘出した十二指腸標本 ( $3 \times 10$  mm) を、28℃ に加温した Krebs 溶液を満たした恒温槽 (organ bath 10 ml) 中に縦走筋方向に懸垂した。混合ガス (95%  $O_2$ 、5%  $CO_2$ ) を Krebs 溶液に連続的に通気し、十二指腸標本の収縮は、isotonic transducer (TD-111T、日本光電 (株)) を介して等張性 (負荷 1 g) に記録した。収縮の程度はアセチルコリン  $10^{-4}$ M の濃度による収縮を 100% として、それに対する割合で示した。薬物の活性は、恒温槽内に添加したモチリンによる濃度依存的収縮に対する影響を、 $pA_2$  値として計算した。結果を表 C-1 に示す。



表 C-1

実施例番号	モチリン受容体結合試験		収縮抑制試験
	I C <sub>50</sub> (nM)		p A <sub>2</sub>
5	5	12	7.81
	18B	3.7	8.58
	118	1.9	8.43
	119	4.3	8.59

10

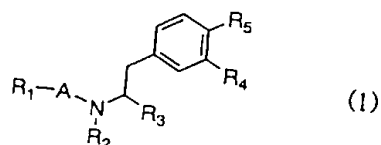
産業上の利用の可能性

本発明の化合物は、モチリンレセプターアンタゴニスト作用等を有し、過敏性腸症候群治療薬等の医薬として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 一般式(1)

5



(式中、Aは、アミノ酸残基、またはN $\alpha$ -置換アミノ酸残基を表す。ここで、Aは、-NR<sub>2</sub>-とアミドを形成するように結合している。

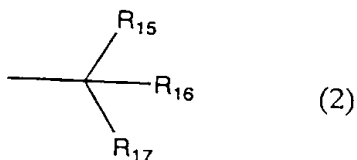
10 R<sub>1</sub>は、R<sub>6</sub>-CO-、置換基を有していてもよい炭素数2~7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数3~8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数3~8の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表す。

15 R<sub>2</sub>は、水素原子、または置換基を有していてもよい炭素数1~3の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基を表す。

R<sub>3</sub>は、-CO-R<sub>7</sub>、置換基を有していてもよい炭素数1~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2~5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基を表す。

20 R<sub>4</sub>は、水素原子、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、炭素数2~6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、または一般式(2)

25



を表す。

R<sub>5</sub>は、水素原子、または、-OR<sub>8</sub>を表す。

$R_6$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～7の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～7のシクロアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環、置換基を有していてもよい炭素数3～12の飽和もしくは不飽和の複素環、 $-N(R_9)R_{10}$ 、または、 $-OR_{11}$ を表す。

$R_7$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、 $-N(R_{12})R_{13}$ 、 $-OR_{14}$ を表す。

$R_8$ は、水素原子、または炭素数1～4の直鎖状のアルキル基を表す。

$R_9$ および $R_{10}$ は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環を表す。

$R_{11}$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～5の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキニル基、ベンゼン環もしくは複素環と縮合していてもよい炭素数3～6のシクロアルキル基、または、置換基を有していてもよい炭素数6～12の芳香環を表す。

$R_{12}$ および $R_{13}$ は、同一または異なって、水素原子、炭素数1～4の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または炭素数3～7のシクロアルキル基を表す。

$R_{14}$ は、水素原子、炭素数1～6の直鎖もしくは分枝鎖状のアルキル基、または炭素数3～7のシクロアルキル基を表す。

$R_{15}$ は水素原子またはメチル基を表す。

$R_{16}$ および $R_{17}$ は、一緒になって、炭素数3～7のシクロアルキル基もしくは

シクロアルケニル基を表す。)

で示される化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

2. 一般式(1)において、Aが、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、  
5 トリプトファン(Trp)、フェニルグリシン(Phg)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、ホモフェニルアラニン(Hph)、シクロヘキシルグリシン(Chg)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、tert-ロイシン(Tle)、2-チエニルアラニン(Thi)、N-メチルバリン(N-Me-Val)、N-メチルロイシン(N-Me-Leu)、N-メチルイソロイシン(N-Me-Ile)、  
10 N-メチルフェニルアラニン(N-Me-Phe)、N-メチルフェニルグリシン(N-Me-Phg)、N-メチルシクロヘキシルアラニン(N-Me-Cha)、または、N-メチルtert-ロイシン(N-Me-Tle)、である請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

3. 一般式(1)において、R<sub>1</sub>が、フェニルアラニノイル基、N-Me-フェニルアラニノイル基、β-(3-インドリル)アラニノイル基、チロシノイル基、β-(2-チエニル)アラニノイル基、β-(2-フリル)アラニノイル基、β-シクロヘキシルアラニノイル基、3-フェニルブチリル基、1-ベンゾシクロブチルカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基、である請求項1~2のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。  
20

4. 一般式(1)において、R<sub>2</sub>が、水素原子またはメチル基である請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

5. 一般式(1)において、R<sub>3</sub>が、アミド基、N-メチルアミド基、メチル基、またはアミノメチル基である請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、または薬学的に許容しうる塩。  
25

6. 一般式(1)において、R<sub>4</sub>が、イソプロピル基、tert-ブチル基(tBu)、1,1-ジメチルプロピル基、または、1,1-ジメチル-2-プロペニル基、である請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、

またはその薬学的に許容しうる塩。

7. 一般式(1)において、R<sub>5</sub>が、水酸基またはメトキシ基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。

5        8. 一般式(1)において、Aが、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、トリプトファン(Trp)、フェニルグリシン(Phg)、ヒドロキシプロリン(Hyp)、ホモフェニルアラニン(Hph)、シクロヘキシルグリシン(Chg)、シクロヘキシルアラニン(Cha)、tert-ロイシン(Tle)、2-  
10        チエニルアラニン(Thi)、N-メチルバリン(N-Me-Val)、N-メチルロイシン(N-Me-Leu)、N-メチルイソロイシン(N-Me-Ile)、N-メチルフェニルアラニン(N-Me-Phe)、N-メチルフェニルグリシン(N-Me-Phg)、N-メチルシクロヘキシルアラニン(N-Me-  
15        Cha)、または、N-メチルtert-ロイシン(N-Me-Tle)であり；R<sub>1</sub>が、フェニルアラニノイル基、N-Me-フェニルアラニノイル基、β-(3-インドリル)アラニノイル基、チロシノイル基、β-(2-チエニル)アラニノイル基、β-(2-フリル)アラニノイル基、β-シクロヘキシルアラニノイル基、3-フェニルブチリル基、1-ベンゾシクロブチルカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、またはベンジルオキシカルボニル基、であり；R  
20        <sub>2</sub>が、水素原子またはメチル基であり；R<sub>3</sub>が、アミド基、N-メチルアミド基、メチル基、またはアミノメチル基であり；R<sub>4</sub>が、イソプロピル基、tert-ブチル基(tBu)、1,1-ジメチルプロピル基、または、1,1-ジメチル-2-プロペニル基であり；R<sub>5</sub>が、水酸基またはメトキシ基、である請求項1  
に記載の化合物、その水和物または、その薬学的に許容しうる塩。

25        9. Phe-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-N-Me-D-Phg-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Phe-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Cha-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Val-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Leu-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Tyr-Tyr(3-tBu)-NH<sub>2</sub>、Phe-Hph-T

- $\text{yr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{Phe-Ile-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、  
 $\text{Trp-Phe-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{Cha-Phe-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{Phe-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、  
 $\text{Phe-Phe-Tyr (3-tBu) -NHMe}$ 、 $\text{N-(ベンジルアミノカルボニル) -N-Me-D-Phe-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{N-(S)}$   
5  $\text{-3-フェニルブチリル-Phe-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル) -Phe-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{N-(2-アミノ-3-フェニルプロピル) -Val-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] -3-メチル-2-(N-メチル-N-フェニルアラニノイルアミノ) -ブタナミド}$ 、 $\text{Phe-N-Me-Val-N-Me-Tyr (3-tBu) -NH}_2$ 、 $\text{N-[2-(3-tertブチル-4-ヒドロキシフェニル) -1-メチルエチル] -3-メチル-2-[N-メチル-N-(N-Me-フェニルアラニノイル) アミノ] -ブタナミド}$ からなる化合物群から選択される請求項1記載の化合物、その水和物、またはその薬学的に許容しうる塩。  
10  
15

10. 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する医薬。

11. 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物を含有するモチリンレセプターアンタゴニスト。

- 20 12. 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する消化管運動抑制剤。

13. 請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物を有効成分として含有する高モチリン血症治療剤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03627

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>6</sup> C07K5/08, 5/06, A61K38/06, 38/05 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>6</sup> C07K5/06-097, A61K38/05-06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/40208, A1 (Torrey Pines Institute for Molecular Studies), 19 December, 1996 (19. 12. 96) & EP, 853484, A1	1, 10
X	WO, 94/3483, A1 (Chiron Corporation), 17 February, 1994 (17. 02. 94) (Family: none)	1, 10
A	DEPOORTERE, I. et al., Antagonistic properties of [Phe <sup>3</sup> ,Leu <sup>13</sup> ]procine motilin., Eur. J. Pharmacol., Vol. 286 (1995) p.241-p.247.	1-13
A	POITRAS, P., et al., Motilin synthetic analogues and motilin receptor antagonists., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol. 205, No. 1 (1994) p.449-p.454	1-13
A	TAKANASHI, H., et al., GM-109: A novel, selective motilin receptor antagonist in the smooth muscle of the rabbit small intestine., J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 273, No. 2 (1995) p.624-p.628	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 October, 1998 (19. 10. 98)		Date of mailing of the international search report 4 November, 1998 (04. 11. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03627

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07K5/08, 5/06, A61K38/06, 38/05

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl<sup>6</sup> C07K5/06-097, A61K38/05-06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/40208, A1 (Torrey Pines Institute for Molecular Studies) 19. 12月. 1996 (19. 12. 96) & EP, 853484, A1	1, 10
X	WO, 94/3483, A1 (Chiron Corporation) 17. 2月. 1994 (17. 02. 94) (ファミリーなし)	1, 10
A	DEPOORTERE, I. et al., Antagonistic properties of [Phe <sup>3</sup> , Leu <sup>13</sup> ]procine motilin., Eur. J. Pharmacol., Vol.286 (1995) p. 241-p. 247.	1-13

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 10. 98

国際調査報告の発送日

04.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎

4H

9357

電話番号 03-3581-1101 内線 3444



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	POITRAS, P., et al., Motilin synthetic analogues and motilin receptor antagonists., Biochem. Biophys. Res. Commun., Vol.205, No.1 (1994) p.449-p.454	1-13
A	TAKANASHI, H., et al., GM-109: A novel, selective motilin receptor antagonist in the smooth muscle of the rabbit small intestine., J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol.273, No.2 (1995) p.624-p.628	1-13